Human Physiology

Edited by

R. F. Schmidt
and G. Thews

Second, Completely Revised Edition

Translated by Marguerite A. Biederman-Thorson

With 643 Figures, Most in Color

Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo HongKong

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса

ИЗДАНИЕ 2-е, ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ

В 3-х томах

ТОМ 3

Перевод с английского
канд. мед. наук Н. Н. Алипова,
д-ра мед. наук В. Л. Быкова,
канд. биол. наук М. С. Морозовой
канд. биол. наук Ж. П. Шурановой

под редакцией акад. П. Г. Костюка

МОСКВА «МИР» 1996

ББК 28.903
Ф 50
УДК 612

Авторы: Х.-Ф. Ульмер, К. Брюк, К. Эве, У. Карбах,
П. Детьен, В. Вутке, Р. Цан, Г. Тевс

Ф50 **Физиология человека.** В 3-х томах. Т. 3. Пер. с англ./ Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса.– М.: Мир, 1996.– 198 с., ил.

ISBN 5-03-002544-8

Получивший международное признание учебник физиологии, написанный немецкими учеными. На русском языке выходит вторым изданием, в 3-х томах. Перевод сделан со 2-го, дополненного и переработанного английского издания (23-е немецкое издание).

В т. 3 рассматриваются энергетический обмен и терморегуляция, питание, пищеварение и выделение, репродукция и старение.

Для студентов – биологов и медиков, а также физиологов и врачей.

ББК 28.903

Редакция литературы по биологии

Издание выпущено при содействии Комитета РФ по печати

ISBN 5-03-002547-2 (русск.)
ISBN 5-03-002544-8
ISBN 0-387-19432-0 (англ.)

© by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1983, 1989. All rights reserved. Authorized translation from English language edition published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg NewYork Tokyo

© перевод на русский язык, коллектив переводчиков, 1996

Часть VII
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС, РАБОТА И ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Глава 24
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС

Х.-Ф. Ульмер

24.1. Энергетический обмен

Энергетический обмен присущ каждой живой клетке; богатые энергией питательные вещества усваиваются и химически преобразуются, а конечные продукты обмена веществ с более низким содержанием энергии удаляются из клетки (с. 626). Освобождающаяся при этом энергия используется для различных целей, например для поддержания клеточной *структуры* (и, следовательно, сохранения ее *функций*), а также для обеспечения *специфических клеточных активностей* (таких, например, как сокращение мышечных клеток).

Обменные, или метаболические, процессы, в ходе которых специфические элементы организма синтезируются из поглощенных пищевых продуктов, называют **анаболизмом**; соответственно те метаболические процессы, в ходе которых структурные элементы организма или поглощенные пищевые продукты подвергаются распаду, называют **катаболизмом**. Метаболизм жиров и углеводов служит главным образом для обеспечения физиологических функций (**функциональный метаболизм**), тогда как белковый обмен нужен в первую очередь для поддержания и изменения структуры организма (**структурный метаболизм**).

Валовая продукция энергии. Интенсивность энергопродукции организма в целом зависит от количества выделенной энергии (внешняя работа, тепло) и от количества запасенной энергии (депонирование питательных веществ, структурные преобразования) в единицу времени: общее количество выработанной энергии – это *сумма внешней работы, тепловых потерь и запасенной энергии.*

Единицы измерения энергетического обмена. Традиционно энергетический обмен выражают в килокалориях (ккал) на единицу времени. Однако в Международной системе единиц в качестве основной единицы энергии принят джоуль (Дж): 1 джоуль = 1 ватт · 1 секунда = $2{,}39 \cdot 10^{-4}$ ккал; 1 ккал = 4187 Дж = 4,187 кДж ≈ 0,0042 МДж (с. 845). Отсюда следует, что 1 кДж/ч ≈ 0,28 Вт (≈0,239 ккал/ч) и 1 кДж/сут ≈ 0,012 Вт (≈0,239 ккал/сут).

Коэффициент полезного действия. Если клетка совершает внешнюю работу, то часть вырабатываемой при этом энергии обязательно выделяется в виде тепла (второй закон термодинамики). Коэф-

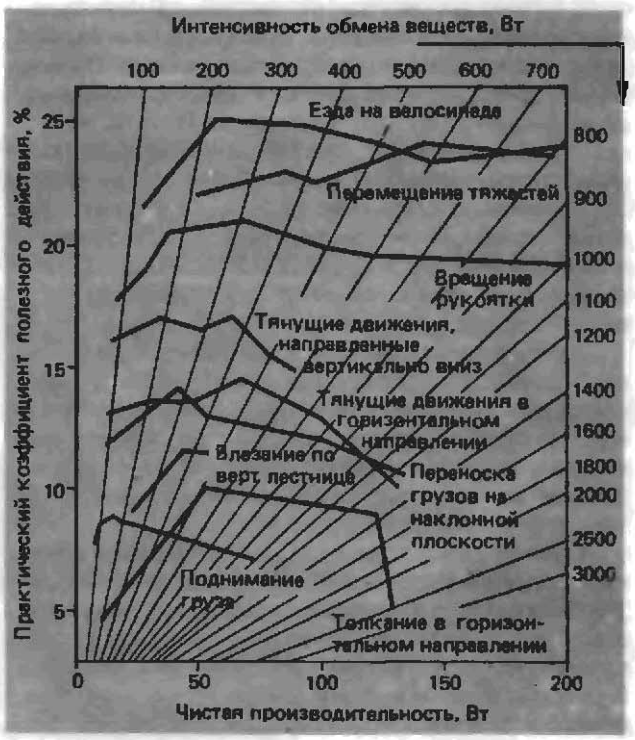

Рис. 24.1. Практический коэффициент полезного действия при различных видах физической работы (по Мюллеру, см. [7])

фициент полезного действия (η) активно функционирующей клетки, как и КПД машины, представляет собой ту часть вырабатываемой энергии, которая затрачивается на внешнюю работу; его величина всегда меньше 100%:

$$\eta\ (\%) = \frac{\text{Внешняя работа}}{\text{Вырабатываемая энергия}} \cdot 100. \qquad (1)$$

Следует различать *суммарный коэффициент полезного действия*, рассчитываемый по общей энергопродукции, и *практический коэффициент полезного действия*, определяемый по количеству выработанной энергии за вычетом энергии основного метаболизма (с. 654). Коэффициент полезного действия изолированной мышцы в лучшем случае достигает 35%; при мышечной работе целого организма его величина редко превышает 25% (см. примеры на рис. 24.1).

24.2. Параметры обмена веществ

Параметры обмена веществ в клетках

В связи с разнообразием метаболических функций в живой клетке полезно выделить три основных *уровня метаболической активности*:

– **уровень активного обмена** – интенсивность обменных процессов в *активно функционирующей клетке* (изменяется в соответствии со степенью активности в данный момент времени);

– **уровень готовности** – интенсивность метаболизма, которую неактивная в данный момент клетка должна поддерживать для того, чтобы сохранять *способность к немедленному и неограниченному функционированию*; этот уровень характерен, например, для процессов поддержания определенной разности концентраций ионов Na^+ и K^+;

– **уровень поддержания** – минимальная интенсивность метаболизма, достаточная для *сохранения клеточной структуры*; если эта необходимая потребность не удовлетворяется, в клетке происходят необратимые нарушения и она погибает.

Данную классификацию уровней метаболизма необходимо учитывать при оценке *влияния нарушений энергетического обмена* на отдельную клетку или орган. Нарушения метаболизма могут быть вызваны различными причинами, например уменьшением доставки кислорода или скорости кровотока либо отравлением.

Уровень обмена веществ для **организма в целом** имеет иное значение, нежели для отдельного органа. Так, например, если в дыхательной мускулатуре или сердечной мышце метаболизм снизится до уровня готовности, эти органы окажутся неактивными. В результате погибнут все клетки, поскольку организм как целое не может выжить при бездействии дыхательных мышц или сердца.

Прекращение доставки энергии не вызывает немедленного нарушения клеточной активности, поскольку в клетках имеются некоторые энергетические резервы (с. 691). Однако продолжительность времени, в течение которого клетки могут сохранять свою функциональную активность в полном объеме, в значительной степени зависит от того, какому органу они принадлежат. Если органом, лишенным притока энергии, оказался *головной мозг* (например, в результате полной ишемии, с. 141 и 640), то примерно через 10 с наступает *потеря сознания*, а через 3–8 мин в клетках возникают *необратимые нарушения*; однако в том случае, если ишемии подвергается скелетная *мышца*, пребывающая в состоянии покоя, интенсивность протекающих в ней обменных процессов не становится ниже уровня поддержания на протяжении 1–2 ч.

Параметры обмена вещести в целом организме

Интенсивность обмена веществ в условиях покоя. Интенсивность метаболизма в покое не выражается суммой соответствующих уровней готовности, присущих всем его клеткам, поскольку некоторые органы (например, мозг, сердце, дыхательная мускулатура, печень и почки) *постоянно находятся в активном состоянии*.

Интенсивность обмена веществ в организме в условиях умственного и физического покоя нельзя оценить как строго определенное численное значение, поскольку она подвержена влиянию различных факторов. Для того чтобы легче было сравнивать результаты измерений интенсивности основного обмена, установлены специальные условия проведения таких измерений.

Интенсивность основного обмена (ИОО). Обычно предусматриваются следующие четыре условия для измерения интенсивности основного обмена: 1) утром, 2) в покое (в лежачем положении), 3) натощак и 4) в условиях температурного комфорта.

Интенсивность обмена веществ, измеренная *утром, натощак, в условиях покоя и температурного комфорта*, когда-то служила важным диагностическим показателем, который использовали для выявления нарушений в функциях щитовидной железы. Впоследствии функциональное состояние щитовидной железы стали определять другими способами, например с помощью радиоактивного иода или путем измерения концентрации тиреоидного гормона в крови. В настоящее время такой критерий, как интенсивность обмена веществ, редко используют в диагностических целях.

Четыре стандартных условия измерения основного обмена приняты с учетом следующих *факторов, способных влиять на интенсивность процессов обмена веществ у человека*.

1. Интенсивность процессов обмена подвергается **суточным колебаниям** – возрастает утром

и снижается в ночной период.

2. Интенсивность процессов обмена возрастает в условиях *физической* и *умственной* **нагрузки**, что связано с увеличением числа клеток, интенсивность метаболизма в которых превышает уровень готовности. В обоих указанных случаях основным органом, определяющим интенсивность обмена веществ, являются мышцы (см. раздел, посвященный интенсивности обмена веществ в условиях нагрузки, и рис. 24.2).
3. Интенсивность процессов обмена повышается во время **приема пищи** и ее последующего переваривания, особенно если пища была белковой. Этот эффект называют *специфическим динамическим действием пищи* (с. 723). Возрастание интенсивности метаболизма после еды связано не только с пищеварительной активностью, но и с последующими процессами обмена веществ; оно может продолжаться в течение 12 ч, а в случае потребления большого количества *белка* этот период может достигать 18 ч.
4. Интенсивность обмена веществ возрастает, если **температура окружающей среды** отклоняется от комфортной (выходит за пределы *диапазона нейтральной температуры*, или термонейтральной зоны; см. с. 668 и далее); сдвиги в сторону охлаждения приводят к большему усилению обмена веществ, чем сдвиги в сторону повышения температуры. Процессы изменений температуры тела подчиняются закону Вант-Гоффа (с. 665).

Интенсивность основного обмена наполовину обусловлена метаболизмом печени и покоящейся скелетной мускулатуры (табл. 24.1). В связи с тем что во время сна мышечный тонус снижается, интенсивность обмена веществ у спящего или находящегося в состоянии наркоза человека может оказаться ниже основного уровня. В условиях голодания интенсивность процессов обмена также может падать ниже стандартного значения вследствие ослабления работы печени.

Нормальные величины основного обмена. Значения интенсивности основного обмена у здоровых людей, измеренные даже в строго стандартных условиях, варьируют. Вариабельность связана с влиянием таких факторов, как *возраст, пол, рост* и *масса тела* (рис. 24.3).

Эти переменные учитываются в **таблицах показателей основного обмена**, составленных на основании данных, полученных на больших группах людей такими авторами, как Бутби и др. [10], Бутби и Дюбуа (см. [9]), Флейш (см. [9]), Харрис и Бенедикт [13], а также Кестлер и Книпинг [2].

Небольшие различия между нормальными показателями основного обмена, приводимыми в разных таблицах, частично связаны с тем, что данные были получены для разных регионов (страны Северной Америки, Швейцария, Германия). Средние и «нормальные» показатели (с. 707) всегда зависят от того, в какой группе испытуемых проводится исследование. Как правило, в качестве примерного значения

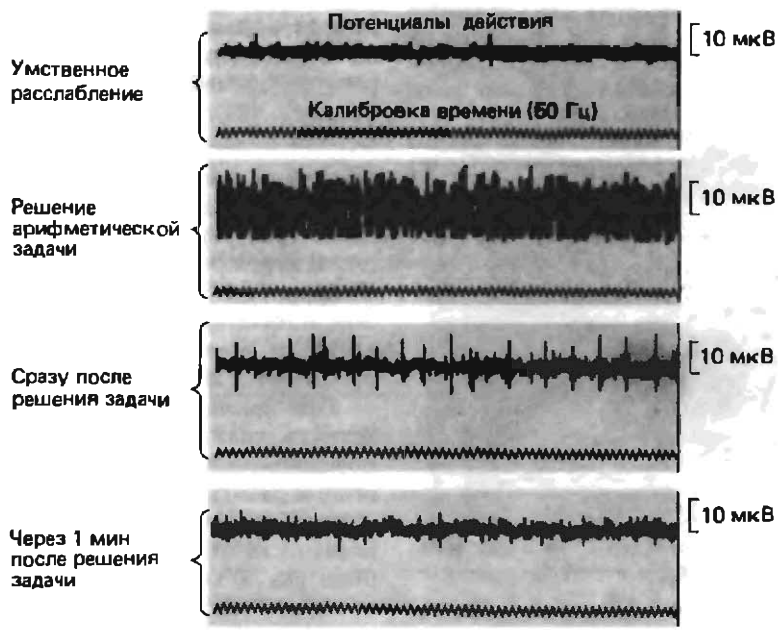

Рис. 24.2. Рефлекторное усиление мышечного тонуса в период умственной работы, отраженное в записи потенциалов действия (электромиограмма) мышцы предплечья (по [12] с изменениями)

Таблица 24.1. Относительный вклад различных органов в обеспечение основного обмена у человека [4]

Орган:	Печень	Мышцы	Мозг	Сердце	Почки	Другие органы
Относительный вклад	26%	26%	18%	9%	7%	14%

стандартной интенсивности обмена веществ у взрослого человека может быть принята величина, равная 4,2 кДж·кг$^{-1}$·ч$^{-1}$ (1,2 Вт); для человека, весящего 70 кг, соответствующий показатель основного обмена составляет приблизительно 7100 кДж/сутки (84 Вт).

Интенсивность обмена веществ в условиях нагрузки. При *физической* работе скорость метаболизма возрастает в зависимости от степени физического напряжения. Интенсивность обмена веществ при **«относительном покое»**, т.е. у испытуемого в очень малоактивном состоянии, составляет приблизительно *8400 кДж/сут* (*97 Вт*) для женщин и *9600 кДж/сут* (*110 Вт*) для мужчин. Эта величина соответствует *суточному обмену веществ у значительной части населения* – людей, занимающихся «сидячей работой» и не затрачивающих сколько-нибудь значительных физических усилий.

Применяемый в литературе термин **«скорость рабочего метаболизма»** подразумевает интенсивность расхода энергии *во время* физической работы (т.е. суммарные энергетические затраты для поддержания основного обмена веществ и обеспечения физической деятельности). Чем интенсивнее работа, тем выше интенсивность рабочего метаболизма. У людей, занятых на физической работе в течение многих лет, *верхний предел* энергетических затрат не должен превышать 15 500 кДж/сут (около 186 Вт) у женщин и 20 100 кДж/сут (около 240 Вт) у мужчин. Эти показатели могут быть превышены лишь на короткое время или в том случае, если работа прерывается несколькими днями отдыха (рис. 24.4).

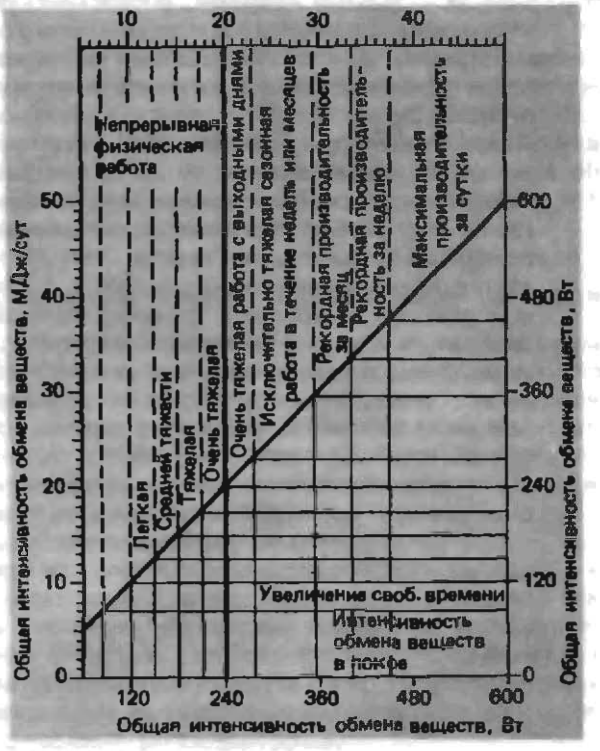

Рис. 24.4. Энергетические затраты (за сутки) у мужчин при работах, требующих различного физического напряжения, и классификация таких работ [4]

При *умственной* работе интенсивность обмена веществ также увеличивается, хотя вряд ли это обусловлено потребностями мозга. Во время умственной работы сосредоточение на каком-либо предмете обеспечивается просто за счет перемещения активности из одной области в другую; даже в период сна в ткани мозга не происходит заметных изменений интенсивности метаболических процессов. Причиной увеличения обмена веществ в период умственной работы служит рефлекторное увеличение мышечного тонуса (рис. 24.2).

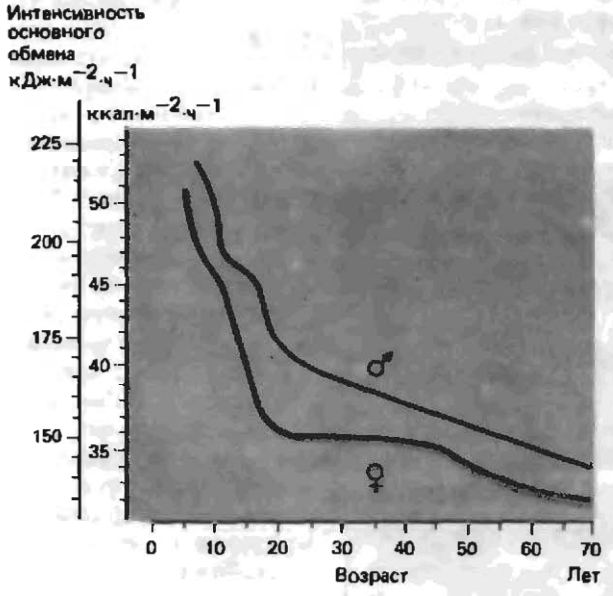

Рис. 24.3. Зависимость относительной интенсивности основного обмена от возраста и пола. Площадь поверхности тела (м^2) является функцией роста и массы индивида (с. 738) [10]

Рис. 24.5. Энергетические затраты (за сутки) при работах разного рода и занятиях в свободное время (по [4] с изменениями). Фактические значения могут различаться в зависимости от того, как выполнялась работа

24.3. Интенсивность обмена веществ в особых условиях

На рис. 24.4 и в табл. 24.2 представлены значения интенсивности обмена веществ при различных нагрузках. Интенсивность обмена при работах разного рода и во время отдыха можно оценить по рис. 24.5 или пользуясь подробными таблицами, опубликованными Спицером с сотр. [6]. Степень напряжения при разных видах физической работы указана на рис. 24.4.

У спортсменов интенсивность обмена веществ может возрастать в относительно более высокой степени, чем у работающих людей, но на значительно более короткое время. Роль фактора времени проиллюстрирована на рис. 24.4; особенно показательны величины интенсивности обмена при беге на различные дистанции – от стометровки до марафона. Чем длиннее дистанция (и, следовательно, больше затрачиваемое время), тем ниже уровень метаболизма (рис. 24.6). Интенсивность обмена веществ при забеге на 100 или 200 м составляет 22 кВт, что приблизительно в 13 раз больше, чем при беге на марафонскую дистанцию. *Работа*, совершаемая за 10 с бега с высокой скоростью,

Таблица 24.2. Интенсивность обмена веществ при определенных условиях (округленные значения) и соответствующие величины поглощения кислорода (см. непрямое измерение интенсивности метаболизма)

Условия	Интенсивность метаболизма		Поглощение O_2, мл/мин
	МДж/сут	Вт	
ИОО[1] при массе тела 70 кг	♀ 6,3	76	215
	♂ 7,1	85	245
ИОО плюс интенсивность метаболизма	♀ 8,4	100	275
при относительном покое	♂ 9,6	115	330
«Рабочий» метаболизм (при очень тяжелой	♀ 15,5	186	535
работе на протяжении ряда лет)	♂ 20,1	240	690
Общая интенсивность метаболизма при занятиях	кДж/ч	Вт	мл/мин
спортом (виды, требующие выносливости; результаты выше средних)	4300	1200	3600

[1] ИОО – интенсивность основного обмена.

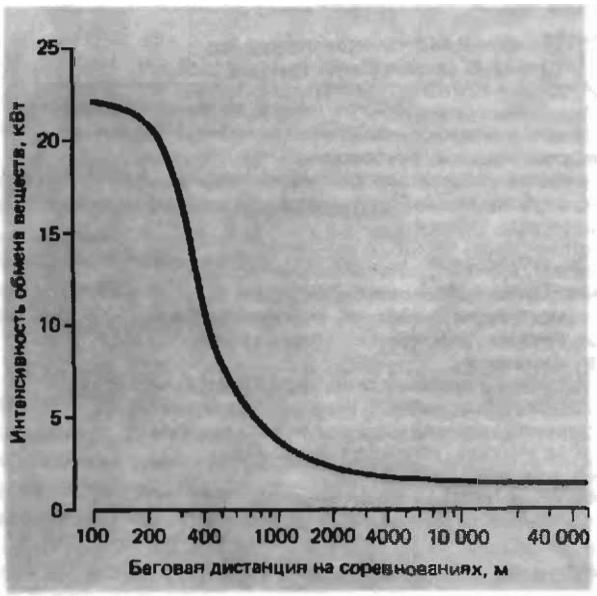

Рис. 24.6. Энергетические затраты при соревнованиях по бегу на разные дистанции [6]

достигает 200 кДж, что соответствует величине калорийности примерно 14 г глюкозы. За два с лишним часа, требующиеся для преодоления марафонской дистанции, бегун затрачивает около 1,6 кВт, что значительно больше приведенного на рис. 24.4 максимального дневного уровня метаболизма при работе в течение нескольких дней. Интенсивность обмена веществ у бегунов на марафонскую дистанцию соответствует 2,1 «лошадиной силы» (750 Вт = = 1 л. с.). Если принять, что расщепляются примерно одинаковые количества жиров и углеводов, то за 130-минутный марафонский пробег будет использовано 850 г энергосодержащих питательных веществ. Величины интенсивности обмена веществ при занятиях разными видами спорта приведены в табл. 24.3.

Таблица 24.3. Интенсивность обмена веществ при занятиях различными видами спорта (данные по бегу см. на рис. 24.6) [6]

Вид спортивных занятий		Вт
Езда на велосипеде по ровной местности	20 км/ч	545
Велосипедные гонки	40 км/ч	1735
Игра в футбол		790–1040
Игра в гандбол		885
Игра в волейбол		380–640
Плавание брассом	28 м/мин	460
Плавание брассом в одежде	28 м/мин	730
Соревнования по гребле		1715
Лыжный спорт:		
биатлон		610
слалом		1605
скоростной спуск		
женщины		2130
мужчины		3100
бег по пересеченной местности		
женщины		1285
мужчины		1435
Теннис, одиночки		490 1100
Танцы, венский вальс		335

24.4. Методы измерения

Методы, с помощью которых измеряют интенсивность метаболизма, можно классифицировать несколькими способами – по тому, заключаются ли они в *непосредственном* измерении потерь тепла или в их измерении *косвенным* путем, представляют ли собой используемые для измерения устройства открытые или закрытые системы, *переносные* или стационарные, обеспечивают ли приборы **непрерывную** или **периодическую** регистрацию интенсивности обмена веществ.

Прямое измерение интенсивности обмена веществ

Данный метод основан на прямом определении тепловых потерь организма («прямая калориметрия»). Еще в 1780 г. Лавуазье разработал способ измерения *тепла, выделяемого живыми организмами*. Его «калориметр» регистрировал количество выделяемого тепла прямым непрерывным способом, хотя и не в стандартных условиях. Аппараты, необходимые для прямого измерения потерь тепла у человека, массивны и сложны по устройству; в связи с этим их используют только для специальных целей. Прямые измерения интенсивности обмена веществ оказались особенно полезными в одном отношении: сравнение полученных этим способом результатов с данными, характеризующими баланс пищевых веществ в организме, подтвердило *справедливость закона сохранения энергии для живых организмов*. Кроме того, результаты экспериментов по прямой калориметрии могут быть полезны для контроля достоверности результатов, полученных соответствующими непрямыми методами измерения.

Непрямое измерение интенсивности обмена веществ

Непрямое измерение интенсивности обмена веществ основано на измерении **количества кислорода**, поглощенного организмом. В связи с тем что кислород используется в любой реакции биологического окисления, а возможности хранения O_2 в организме невелики, количество кислорода, потребляемого тканями (показатель интенсивности метаболизма), можно определить по количеству кислорода, посту-

пившего в организм через легкие.

Были предприняты также попытки использовать в качестве меры количества вырабатываемого тепла количество выдыхаемого CO_2. Поскольку, однако, способности организма к накоплению углекислого газа весьма велики, нет уверенности в том, что количество выдыхаемого CO_2 достаточно точно соответствует тому количеству CO_2, которое вырабатывается в организме за то же самое время.

Основные расчеты. Если заключение об интенсивности энергетического обмена должно быть сделано на основании данных о количестве поглощаемого кислорода, ход рассуждений состоит в следующем. Выход энергии при **окислении глюкозы** описывается уравнением

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 2826 \text{ кДж}. \quad (2)$$

В данной реакции 2826 кДж – это полная энергия (*энтальпия*), выделяемая при окислении 1 моль глюкозы; только часть этой энергии (*свободная энтальпия* [5]) может быть использована для обеспечения клеточных функций.

Энергетическая ценность. Количество вырабатываемой энергии часто выражают в соответствии с массой или объемом субстрата; масса 1 моля глюкозы равна 180 г, а объем 6 моль кислорода – $6 \times 22{,}4$ л = 134,4 л. Из этого следует, что полное окисление 1 г глюкозы сопровождается выделением 2826/180 = 15,7 кДж. Следовательно, **энергетическая ценность** глюкозы составляет **15,7 кДж/г** (с. 723).

Энергетический эквивалент («калорический эквивалент») выражает количество вырабатываемой энергии в соответствии с количеством поглощенного кислорода. В случае приведенной выше реакции эта величина равна 2826 кДж/134,4 л = **= 21,0 кДж на 1 л O_2**. Поскольку смесь углеводов, присутствующих в обычной пище, имеет несколько более высокую энергетическую ценность по сравнению с глюкозой, энергетический эквивалент окисления углеводов составляет 21,1 кДж на 1 л O_2 (табл. 24.4).

Дыхательный коэффициент (или коэффициент легочного газообмена) указывает на тип пищевых продуктов, использованных в обмене веществ; этот показатель определяется следующим образом:

$$\text{ДК} = \frac{\dot{V}_{CO_2} = \text{Выделение } CO_2}{\dot{V}_{O_2} = \text{Потребление } O_2}. \quad (3)$$

В случае окисления глюкозы потребление кислорода равно выделению диоксида углерода, так что ДК = = 1. Таким образом, *значение ДК, равное 1, – характерный показатель* **окисления углеводов**.

Пример расчета. В условиях покоя поглощение кислорода составляло 280 мл/мин (стандартный объем при стандартных значениях температуры, давления и влажности воздуха; с. 586), а значение ДК оказалось необычным – равным 1,00. Интенсивность обмена веществ в этом случае равна $0{,}280 \cdot 21{,}1 = 5{,}91$ кДж/мин ≈ 8510 кДж/сут (≈98 Вт).

Таблица 24.4. Дыхательный коэффициент (ДК) и энергетический эквивалент при окислении питательных веществ (1 кДж ≈ 0,24 ккал)

	Углеводы	Жиры	Белки
ДК	1,00	0,70	0,81
кДж/л O_2	21,1	19,6	18,8

Сходным образом определяют ДК в случае **окисления жиров**. Поскольку в жирных кислотах на один атом углерода приходится меньше атомов кислорода, чем в углеводах, их окисление характеризуется значительно более низким дыхательным коэффициентом (0,7). В случае окисления чисто **белковой пищи** ДК оказывается равным 0,81 (табл. 24.4).

Конечные продукты катаболизма. К конечным продуктам катаболизма наряду с другими компонентами относятся вода (примерно 350 мл в день), диоксид углерода (примерно 230 мл/мин), оксид углерода (примерно 0,007 мл/мин), мочевина (около 30 г/сут) и ряд азотсодержащих веществ (около 6 г/сут), а также другие соединения, выделяющиеся с мочой.

Мочевина – это типичный конечный продукт *распада белков*, поэтому по количеству мочевины и других азотсодержащих веществ можно оценивать интенсивность катаболизма белков. При смешанной диете на белки в среднем приходится 16% азота в пище, так что, умножив количество азота, присутствующего в моче, на величину 6,25, можно оценить количество катаболизированного белка.

Уровень *белкового обмена*, необходимого главным образом для поддержания структуры организма и его роста, поддерживается примерно *постоянным*. При сбалансированном питании у жителей Центральной Европы на белки обычно приходится примерно 15% всего энергетического обеспечения. [Структурный белковый обмен существенно возрастает при несчастных случаях и после операций, в связи с чем был введен термин «постагрессионный метаболизм» (табл. 24.6, с. 664).] Пропорции жиров и углеводов в пище, напротив, значительно колеблются, так что различия в значениях дыхательного коэффициента обусловлены в основном этими пищевыми компонентами. Итак, *ДК можно использовать для вычисления* той части энергопродукции, которая связана с *катаболизмом жиров и углеводов*, а также для определения того, сколько энергии вырабатывается при поглощении 1 л кислорода (табл. 24.5). Изменение ДК на 0,1 соответствует изменению *энергетического эквивалента* на

Таблица 24.5. Зависимость энергетического эквивалента от дыхательного коэффициента (ДК) без учета вклада белков (15%) в общий метаболизм. Средний ДК составляет 0,82

ДК	1,0	0,9	**0,82**	0,8	0,7
кДж/л O_2	21,1	20,6	**20,2**	20,1	19,6

0,5 кДж/л O_2. Данные, приведенные в табл. 24.5, могут быть использованы для непрямого определения точных значений интенсивности метаболизма.

Пример расчета. Поглощение кислорода, как и в предыдущем примере, составляло 280 мл/мин, а значение ДК равнялось 0,82 (среднее значение при величине энергетического эквивалента, равной 20,2 кДж/л O_2). В этом случае интенсивность метаболизма равна $0{,}280 \cdot 20{,}2 \approx$ $\approx 5{,}66$ кДж/мин ≈ 8150 кДж/сут (приблизительно 94 Вт). Разница между этим значением и результатом в предыдущем примере составляет 358 кДж/сут, или 4%.

Факторы, влияющие на ДК. Соотношение между количествами выделяемого углекислого газа и потребляемого кислорода зависит от следующих трех факторов.

1. *Тип питательных веществ, участвующих в обмене.* Как было указано, ДК равен: при окислении углеводов – 1,0, при окислении жиров – 0,7 и при окислении белков – 0,81 (табл. 24.4).

2. *Гипервентиляция* (с. 588). Дополнительное количество CO_2, выдыхаемое при гипервентиляции, поступает из тех обширных запасов CO_2, которые содержатся в тканях и крови, и не связано с образованием углекислоты в ходе метаболических процессов. Гипервентиляция не влияет на объем поглощаемого кислорода, поскольку кровь и ткани организма не могут накапливать дополнительный кислород. В *переходной фазе*, предшествующей установлению нового, более низкого парциального давления CO_2 в тканях и крови, ДК *заметно возрастает* и в некоторых случаях достигает величины, равной 1,4. Гипервентиляцию могут вызывать такие *факторы*, как произвольная активность (например, надувание воздушного баллона), нереспираторный ацидоз (с. 623; например, во время и после изнурительной работы), психологический стресс (например, состояние предельного возбуждения) и искусственно осуществляемое дыхание, при котором минутный объем вентиляции превышает требуемый уровень.

3. *Превращение одних питательных веществ в другие.* В тех случаях, когда большую часть рациона составляют углеводы, последние могут превращаться в жиры. Поскольку в жирах кислорода содержится меньше, чем в углеводах, этот процесс сопровождается выделением соответствующего количества кислорода. Так, в случае перенасыщения углеводами количество поглощаемого в легких кислорода снижается, а ДК *возрастает*. В предельных случаях насильственного питания были зарегистрированы такие значения дыхательного коэффициента, как 1,38 у гусей и 1,59 у свиней. В периоды *голодания* и при *диабете* ДК может *падать* до 0,6. Это связано с усилением интенсивности обмена жиров и белков при снижении метаболизма глюкозы (потребление запасов гликогена или нарушение утилизации).

При непрямом определении интенсивности обмена веществ, если нет полной уверенности в соответствии между «**респираторным ДК**» и условиями катаболизма («**метаболический ДК**»), следует использовать среднее значение энергетического эквивалента, равное 20,2 кДж/л O_2 и соответствующее величине метаболического ДК 0,82. Как видно из табл. 24.5, диапазон колебаний энергетического эквивалента в зависимости от значений ДК не очень велик, поэтому погрешность, связанная с использованием среднего значения энергетического эквивалента, не превышает $\pm 4\%$.

Измерение интенсивности обмена веществ в отдельных органах

Потребление кислорода (и, следовательно, интенсивность метаболизма) в отдельных органах можно определить методом, основанным на принципе Фика (с. 563). В соответствии с этим принципом измеряют скорость перфузии органа, $\dot{Q}$, и артериовенозную разницу по O_2 и CO_2:

$$\dot{V}_{O_2}\ (\text{мл/мин}) = \dot{Q}\ (\text{мл/мин}) \cdot (F_{a_{O_2}} - F_{в_{O_2}}), \quad (4)$$

$$\dot{V}_{CO_2}\ (\text{мл/мин}) = \dot{Q}\ (\text{мл/мин}) \cdot (F_{в_{CO_2}} - F_{a_{CO_2}}). \quad (5)$$

В ткани головного мозга метаболизируются в основном углеводы, и ДК примерно равен 1,0; ДК для скелетных мышц, а также для сердечной мышцы существенно варьирует в зависимости от особенностей обмена веществ в данной ситуации.

24.5. Измерение интенсивности поглощения кислорода во всем организме

При определении интенсивности обмена веществ непрямыми методами необходимо измерять поглощение кислорода испытуемым в единицу времени. Для этой цели используют как закрытые, так и открытые респираторные системы.

Закрытые системы

Принцип таких систем состоит в том, что испытуемый вдыхает содержимое *заполненного кислородом* **спирометра** (с. 573; рис. 24.7). Выдыхаемую газовую смесь пропускают через резервуар, в котором *поглощается диоксид углерода*, после чего газовая смесь вновь поступает в спирометр; таким образом,

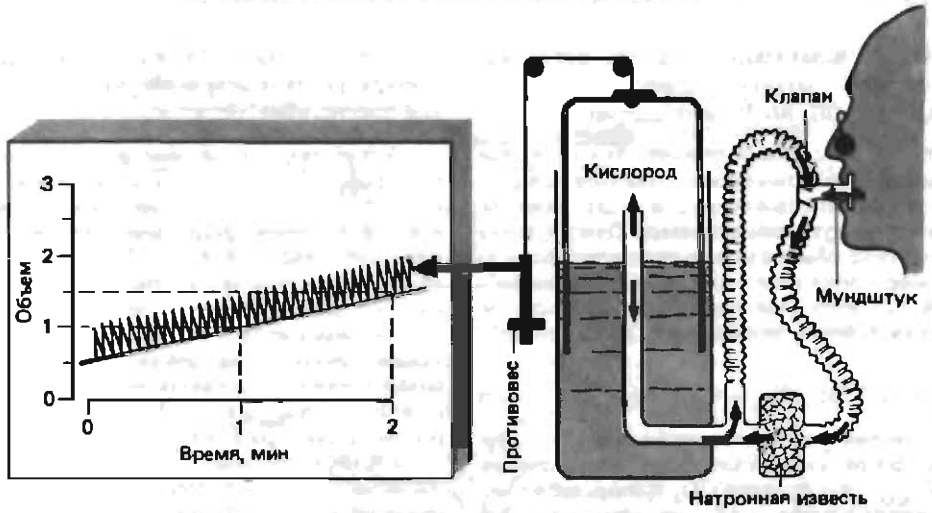

Рис. 24.7. Принцип закрытой системы для измерения поглощения кислорода. Испытуемый вдыхает кислород из колоколообразного газометра; CO_2 поглощается натронной известью и удаляется из выдыхаемого воздуха до возвращения в газометр. Проведя линию через нижние точки колебательной кривой и определив угол наклона этой линии, можно найти значение скорости поглощения кислорода (в данном случае 0,5 л/мин)

путь газовой смеси оказывается замкнутым, а респираторная система – закрытой. Регистрируемая *спирограмма* характеризуется углом наклона (рис. 24.7); чем круче наклон, тем больше кислорода удалено из системы в единицу времени.

Закрытые системы *должны быть заполнены кислородом*, поскольку при использовании воздуха кислород расходуется так быстро, что его концентрация во вдыхаемой газовой смеси быстро падает, становясь ниже 8,5 мл/дл (критический порог, с. 712), при этом концентрация CO_2 не увеличивается. Нехватка кислорода в этих условиях часто вызывает неожиданную потерю сознания у испытуемого, из-за того что дыхание стимулируется лишь в незначительной степени (с. 598), а другие сигнальные системы обычно не срабатывают (с. 712). Преимущество закрытых систем состоит в том, что нет необходимости измерять концентрацию O_2, а недостаток – в том, что нельзя определить ДК.

Стандартный объем. Какими бы ни были условия, в которых измерена интенсивность поглощения кислорода, результаты нужно пересчитать на стандартные условия, чтобы можно было сравнивать данные, полученные в разных экспериментах, независимо от действительных значений температуры и давления воздуха. Принимаются следующие **условия СТДВ** (стандартные температура, давление, влажность): 0 °С, 760 мм рт. ст. и сухой воздух (с. 586). Коэффициент пересчета обычно получают на основе табличных данных по уравнению

$$V_0 = V \cdot \frac{P_б - P_{H_2O}}{760} \cdot \frac{273}{273 + t}, \qquad (6)$$

где V_0 – объем в стандартных условиях, V – измеряемый объем, $P_б$ – барометрическое давление, P_{H_2O} – давление водяного пара в спирометре, t – температура измеряемого объема газа в градусах Цельсия.

Открытые системы

В открытых респираторных системах пути, по которым следует вдыхаемый и выдыхаемый воздух, разделены. Обычно вдыхается свежий воздух, а на пути выдыхаемого воздуха установлен прибор для измерения его *объема*, а также *концентрации* в нем O_2 и CO_2. Поскольку содержание соответствующих компонентов во вдыхаемом воздухе известно, можно вычислить потребление кислорода и выделение углекислого газа.

Основные расчеты. При измерении в нормальных условиях можно вполне удовлетворительно оценить поглощение O_2 и выделение CO_2 следующим образом (см. [8]):

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E \cdot (F_{I_{O_2}} - F_{E_{O_2}}) \qquad (7)$$

или

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_E \cdot F_{E_{CO_2}}. \qquad (8)$$

В том случае, если требуется особенно высокая точность, следует иметь в виду, что истинные значения потребления O_2 и выделения CO_2 выражаются разностью концентраций каждого из этих веществ во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе. Содержание CO_2 в свежем воздухе в нормальных условиях так мало, что им можно пренебречь. Но выдыхаемый воздух содержит значительное количество O_2, и для оценки потребления O_2 по разнице его концентраций во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе может быть использована следующая формула:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_I \cdot F_{I_{O_2}} - \dot{V}_E \cdot F_{E_{O_2}}. \qquad (9)$$

Количество выдыхаемого кислорода можно вычислить так же, как и количество выдыхаемого CO_2.

Содержание O_2 во вдыхаемом воздухе, когда используется свежий воздух, известно ($F_{I_{O_2}} = 0{,}2095 = 20{,}95$ мл/дл), но $\dot{V}_I$ неизвестно.

Только если ДК = 1, можно считать, что минутные объемы вдыхаемого и выдыхаемого воздуха (приведенные к стандартным условиям) одинаковы. Когда ДК ниже 1,0, выдыхается меньше воздуха, чем вдыхается. Однако, когда известен ДК, минутные объемы можно определить один из другого. Эти соображения позволяют рассчитать потребление кислорода при использовании камеры Дугласа (см. ниже) по следующей формуле (вывод уравнения не приводится):

$$\Delta\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E(1{,}265 \cdot \Delta F_{O_2} - 0{,}265 \cdot F_{E_{CO_2}}). \qquad (10)$$

Величину $\dot{V}_E$ можно определить по количеству выдыхаемого воздуха, собранного в камере Дугласа за определенное время; $F_{E_{CO_2}}$ – это фракция CO_2 в собранном смешанном выдыхаемом воздухе, а ΔF_{O_2} представляет собой разность между фракциями кислорода во вдыхаемом воздухе и выдыхаемой газовой смеси. После этого результат следует пересчитать на стандартные *условия СТДВ*.

Камера Дугласа. Камера Дугласа [11] применяется в одном из классических методов для определения количества потребляемого кислорода. Метод заключается в *непрерывном* измерении с помощью *портативного* устройства, которое можно подсоединять к испытуемому, не стесняя его поведения. При физиологических исследованиях испытуемый может носить камеру в процессе работы как рюкзак. Свежий воздух поступает через *клапан*, расположенный в *мундштуке*; при вдохе нос зажимается специальным *зажимом*. Весь выдыхаемый воздух собирается в *газонепроницаемой камере*, куда он поступает по системе клапанов и трубок; при этом время заполнения камеры точно регистрируется. После окончания периода заполнения с помощью специальных манипуляций добиваются тщательного перемешивания компонентов поступившего в камеру воздуха, а затем определяют в пробе содержание кислорода и диоксида углерода. Объем всего собранного воздуха измеряют с помощью газометра.

Другие методы. Вместо камеры Дугласа на спине у испытуемого можно закреплять газометр, специально приспособленный для того, чтобы пробы выдыхаемой газовой смеси попадали в маленькую дополнительную емкость. Эти пробы должны быть *репрезентативными* в отношении всех компонентов (например, мертвого пространства и альвеолярного воздуха) выдыхаемой смеси (так называемая *кратная порция*). Поскольку в период выдоха пропорции различных компонентов могут изменяться, необходимо, чтобы определенная часть воздушного потока постоянно направлялась в отводную емкость (рис. 24.8); таким образом собирают определенную часть выдыхаемой газовой смеси, в которой составляющие компоненты представлены в адекватных соотношениях (например, 1% в портативной системе Мюллера и Франса [15]).

Для *непрерывного измерения* поглощения кислорода применяют более сложные методы и стационарные установки. Можно также использовать современную телеметрическую аппаратуру на подвижной платформе.

Установки для *непрерывной регистрации* поглощения кислорода обычно построены на основе одного из двух принципов, проиллюстрированных на рис. 24.8. Прибор, в котором применен принцип кратной порции, – *пневмотахограф* – (рис. 24.8, *А*; с. 573) используют обычно для анализа непрерывного потока выдыхаемого воздуха. Однако концентрации газов определяются не путем непрерывного измерения химической абсорбции, а при помощи *газового анализатора*, действие которого основано на использовании определенных физических свойств кислорода и диоксида углерода (с. 587). Метаболические параметры рассчитывают при этом так же, как и в методе с применением камеры Дугласа.

Главные преимущества установок, основанных на принципе постоянного отсоса (рис. 24.8, Б), заключаются, во-первых, в том, что можно просто и очень точно измерить при помощи газометра однородные воздушные потоки, и, во-вторых, в том, что изменения концентраций O_2 и CO_2 в выдыхаемом воздухе непосредственно отражают изменения исследуемых метаболических параметров. Таким образом, наблюдаемые изменения концентраций газов прямо характеризуют метаболический статус в данных конкретных условиях, так что не требуется сложных вычислений, увеличивающих возможность ошибки.

При непрерывной регистрации важно, чтобы разность концентраций газов и соответствующие объемы измерялись точно в один и тот же момент времени. Поэтому необходимо как можно чаще проверять эту аппаратуру; для калибровки удобен в качестве метода сравнения метод с применением камеры Дугласа. В некоторых случаях следует использовать специальные приемы, имитирующие потребление кислорода, – удаление кислорода при помощи регулируемого пламени [16] и разбавление азотом [17].

Если нужно измерить интенсивность обмена веществ у больного в условиях искусственного дыхания, необходимо учитывать возможность изменений содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, а в некоторых случаях и добавление наркотических газообразных веществ [17].

24.6. Диагностическое значение показателей энергетического обмена

Физиологические и клинические аспекты физической нагрузки. Физическое напряжение, испытываемое человеком при работе или занятиях спортом, во многих случаях можно выразить с помощью показателей энергетического обмена. Поскольку известны средние значения соответствующих показателей (см. обзоры [4] и [6]), многие виды работы можно классифицировать по затрачиваемым усилиям, как показано на рис. 24.4.

Клиническая диагностика. В условиях **шока** (при критическом падении артериального давления, например, в результате сильной кровопотери) интенсивность обменных процессов падает ниже уровня

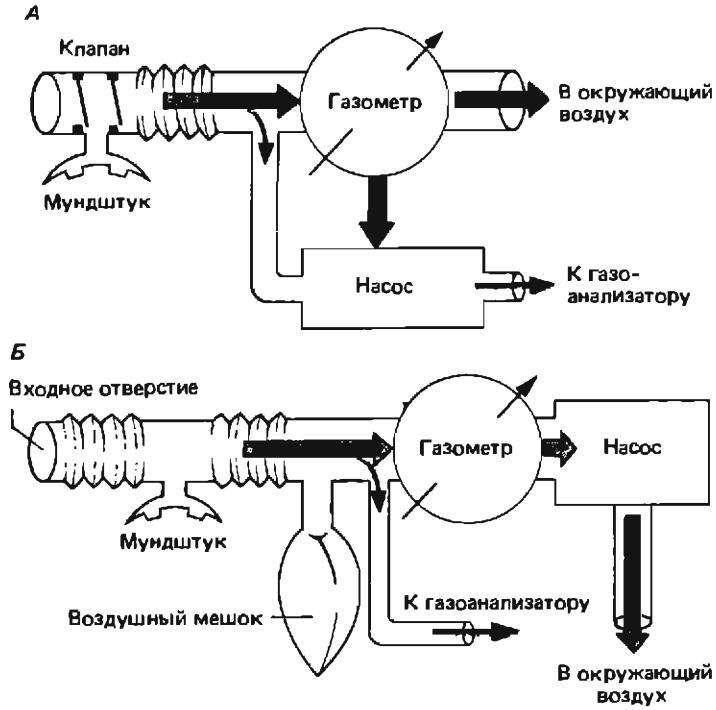

Рис. 24.8. Принципы непрерывного измерения поглощения кислорода и выделения углекислого газа в *открытых* системах. *А*. Принцип *кратной порции*. Испытуемый вдыхает свежий воздух через мундштук с двусторонним клапаном; нос при этом зажат специальным зажимом. Количество выдыхаемого воздуха измеряют с помощью газометра (или пневмотахографа), который регулирует всасывающий насос таким образом, что небольшая порция выдыхаемого воздуха, по величине пропорциональная скорости газового потока, отводится и собирается. Это устройство позволяет получать *репрезентативные* газовые пробы, содержащие пропорциональные количества всех компонентов выдыхаемого воздуха («кратная порция»). *Б*. Принцип *постоянного отсоса*. Испытуемый вдыхает и выдыхает газовую смесь через мундштук без клапанов (либо через маску или капюшон), в то время как насос постоянно прогоняет у мундштука поток свежего воздуха (в количестве, большем, чем это требуется для дыхания). У ответвления, идущего к газовому анализатору, поток смешанного воздуха однороден, поскольку зависит только от интенсивности работы насоса, а не от минутного дыхательного объема. Когда быстро выдыхается большой объем воздуха, он может временно сохраняться в воздушном баллоне. Поскольку выдыхаемый воздух не выходит из системы через входное отверстие и работа насоса равномерна, непрерывно измеряемые изменения концентраций кислорода и углекислого газа у ответвления, идущего к газовому анализатору, пропорциональны поглощению кислорода и выделению углекислого газа. Расчеты см. в [8]

основного обмена из-за недостаточности кровотока в периферических областях (с. 553). Возникает *кислородный долг* (с. 692); во многих клетках организма уровень метаболизма перестает обеспечивать их нормальное функциональное состояние. По мере усиления периферического кровотока при ослаблении шока интенсивность обменных процессов возрастает; таким образом, по изменению интенсивности обмена веществ можно судить о тяжести шокового состояния.

Интенсивность обмена веществ во время болезни. В случаях травм, ожогов и при высокой температуре интенсивность обмена существенно изменяется (табл. 24.6). В связи с постагрессионным метаболизмом она увеличивается, при этом в результате усиления белкового обмена количество азота, выделяемого с мочой, возрастает в четыре раза или более. Подобные изменения следует учитывать при назначении больным искусственных питательных смесей.

Нарушения функции щитовидной железы также отражаются на уровне обмена веществ: если ее активность чрезмерно высока (*гипертиреоз*), интенсивность основного обмена повышается, а если активность щитовидной железы чрезмерно низка (*гипотиреоз*), интенсивность обмена снижается (описание соответствующей клинической картины (см. на с. 399). В отдельных случаях интенсивность обмена веществ может отклоняться более чем на +100 или −40% от нормального уровня. Однако в настоящее время показатели интенсивности основного обмена для диагностики заболеваний щитовидной железы больше не используются.

Таблица 24.6. Увеличение интенсивности обменных процессов (по отношению к обмену веществ в покое) и выделения азотистых соединений с мочой (100% = = 0,085 г·кг$^{-1}$·сут$^{-1}$) у разных больных [14]

Категории больных	Возрастание, %	
	интенсивность обмена	выделение
1. Хирургические операции средней тяжести	24	150
2. Множественные переломы с другими повреждениями (дорожные происшествия)	32	275
3. Огнестрельные ранения	37	280
4. То же, что в п. 2, отягощенное повреждением головы, требующим стероидной терапии	61	300
5. Заражение крови	79	330
6. Ожоги с большой площадью поражения	132	335

24.7. Литература

Учебники и руководства

1. *Consolazio C.F., Johnson R.E., Pecora L.J.* Physiological measurements of metabolic functions in man. New York-Toronto-London. McGraw-Hill, 1963.
2. *Kestner O., Knipping H.W.* Die Ernährung des Menschen. Berlin. Springer, 1924.
3. *Lavousier A.L., de LaPlace P.S.* Abhandlung über die Wärme (Erstveröffentlichung 1780). In: *Rosenthal J.* (ed.). Zwei Abhandlungen über Wärme. Leipzig. Wilhelm Engelmann, 1892.
4. *Lehmann G.* Energetik des arbeitenden Menschen. In: *Lehmann G.* (ed.). Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Bd. 1. Arbeitsphysiologie. Berlin-München-Wien. Urban & Schwarzenberg, 1961.
5. *Opitz E., Lübbers D.* Allgemeine Physiologie der Zell- und Gewebsatmung. in: *Büchner F., Letterer E., Roulet F.* (eds.). Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 4, Teil II. Der Stoffwechsel. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer, 1957.
6. *Spitzer H., Hettinger Th., Kaminsky G.* Tafeln für den Energieumsatz (6. vollst. überarb. Aufl.). Berlin-Köln. Beuth., 1982.
7. *Stegemann J.* Leistungsphysiologie – Physiologische Grundlagen der Arbeit und des Sports. Stuttgart. Thieme, 1984.
8. *Ulmer H.-V.* Zur Methodik, Stantardisierung und Auswertung von Tests für die Prüfung der körperlichen Leistungsfähigkeiten. Köln. Deutscher Ärtzeverlag, 1975.
9. Wissenschaftliche Tabellen – Documenta *Geigy* (ed. *J.R. Geigy* A.G., Pharma, Basel). 7. Aufl. Basel, 1969.

Оригинальные статьи и обзоры

10. *Boothby W.M., Berkson J., Dunn H.L.* Studies of the energy of metabolism of normal individuals. A standard of basal metabolism, with a nomogram for clinical application. Amer J. Physiol., **116**, 468 (1936).
11. *Douglas C.G.* A method for determining the total respiratory exchange in man. J. Physiol. (London), **42**, 17(1911).
12. *Göpfert H., Bernsmeier A., Stufler R.* Über die Steigerung des Energiestoffwechsels und der Muskelinnervation bei geistiger Arbeit. Pflügers Arch., **256**, 304 (1953).
13. *Harris J.A., Benedict F.G.* A biometric study of basal metabolism in man. Publ. Nr. 279. Carneg. Inst., Washington 1919, cited in *Stegemann*, Leistungsphysiologie. Stuttgart. Thieme, 1971.
14. *Long C.L.*, Schaffel N., Geiger J.W., Schiller W.R., Blakemore W.S. Metabolic response to injury and illness. Estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. J. Parent. Ent. Nutr., **3**, 452 (1979).
15. *Müller E.A., Franz H.* Energieverbrauchsmessungen bei beruflicher Arbeit mit einer verbesserten Respirationsgasuhr. Arbeitsphysiologie, **14**, 499 (1952).
16. *Stegemann J., Essfeld D.* Advantages of the computerized breath-by-breath method for the interpretation of spiroergometric data. In: *Löllgen H., Mellerowicz H.* (eds.). Progress in ergometry. Quality control and test criteria. p. 30, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. Springer, 1984.
17. *Semsroth M.* Indirekte Kalorimetrie bei beatmeten Kindern. 2. Teil. Ein Messverfahren und seine Überprüfung an einem neuentwickelten Stoffwechsel-Lungenmodell. Infusionstherapie, **12**, 294 (1985).

Глава 25

ТЕПЛОВОЙ БАЛАНС И РЕГУЛЯЦИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

К. Брюк

25.1. Выработка тепла, температура тела и размеры тела

Гомойотермия, пойкилотермия. Процессы **обмена веществ,** описанные в предыдущей главе, связаны с **выработкой тепла** в соответствии с законами термодинамики. С точки зрения обменных процессов выработка тепла – это побочный эффект, однако для понимания характерных различий в температуре тела и механизмах ее регуляции, наблюдаемых среди представителей животного царства, метаболическое тепло имеет основное значение. У живых организмов одной группы, включающей и человека, температура тела сохраняется на постоянном уровне, значительно превышающем температуру окружающей среды, благодаря **интенсивной выработке тепла, регулируемой специальными механизмами.** Это **гомойотермные** (или теплокровные) организмы. Для организмов второй группы (к которой относятся, например, рыбы и земноводные) характерна значительно более низкая интенсивность теплопродукции; температура тела у них лишь незначительно превышает температуру окружающей среды и претерпевает колебания в соответствии с последней (*пойкилотермные*, или холоднокровные, *организмы*).

Поскольку гомойотермные организмы способны поддерживать постоянную температуру и, следовательно, постоянный уровень активности независимо от температуры окружающей среды, они имеют преимущество перед пойкилотермными организмами во многих отношениях. Вместе с тем пойкилотермия дает преимущество в том случае, если пищевые ресурсы среды подвержены сезонным изменениям. Например, в условиях охлаждения лягушки могут выдерживать отсутствие пищи в течение месяцев, не обнаруживая признаков патологии.

Многие животные из тех, что не относятся к млекопитающим и птицам, способны в некоторой степени менять температуру тела при помощи особых форм поведения (например, рыбы могут заплывать в более теплую воду, а ящерицы принимать «солнечные ванны»). Эта **«поведенческая терморегуляция»** отлична от **автономной терморегуляции.** Истинно гомойотермные организмы способны использовать как поведенческие, так и автономные способы терморегуляции, в частности, у них может при необходимости вырабатываться дополнительное тепло за счет активации обмена веществ, тогда как другие организмы вынуждены ориентироваться на внешние источники тепла. Эти различия выражаются терминами **эндотермные** и **экзотермные** организмы [17].

Выработка тепла (теплопродукция) и температура тела. Все протекающие в живом организме химические реакции, включая процессы обмена веществ, зависят от температуры. Температурная зависимость обмена у пойкилотермных животных совпадает с той, что характерна для абиотических химических реакций, т.е. интенсивность процессов превращения энергии у них возрастает пропорционально внешней температуре в соответствии с **правилом Вант-Гоффа.** Это правило применимо и по отношению к гомойотермным животным, однако у них данная зависимость замаскирована другими эффектами. Если интактный гомойотермный организм охлаждать (начиная с комфортной температуры окружающей среды в **термонейтральной зоне;** см. с. 668), интенсивность протекающих в нем процессов энергетического обмена и, следовательно, выработка тепла возрастают, предотвращая понижение температуры тела. Путем фармакологического вмешательства (например, с помощью наркоза) или путем повреждения определенных участков центральной нервной системы можно блокировать терморегуляцию; в этом случае кривая зависимости теплопродукции от температуры будет такой же, как и для пойкилотермных организмов (рис. 25.1). Тот компонент теплопродукции, который может быть блокирован подобным образом, называют **регуляторным термогенезом.**

Даже в случае блокады регуляторного компонента сохраняются существенные количественные различия между обменными процессами у пойкилотермных и гомойотермных животных; при данной температуре тела интенсивность обмена энергии в расчете на единицу массы тела у гомойотермных организмов по меньшей мере в три раза превышает соответствующую интенсивность у пойкилотермных организмов.

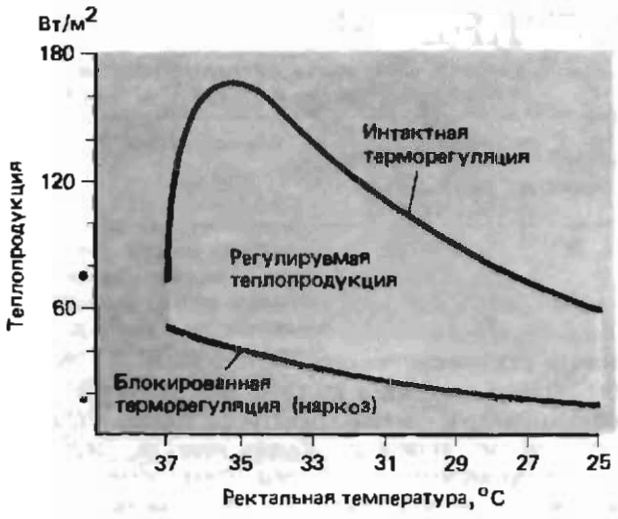

Рис. 25.1. Взаимосвязь между температурой тела и интенсивностью обмена веществ у гомойотермных организмов (по данным экспериментов на собаке). *Верхняя кривая* – в условиях функционирования терморегуляции интенсивность обмена веществ при понижении температуры сначала резко возрастает, достигая максимума, а затем снижается в соответствии с правилом Вант-Гоффа. *Нижняя кривая* при блокировании терморегуляции с помощью глубокого наркоза интенсивность обменных процессов подчиняется правилу Вант-Гоффа с самого начала охлаждения. Разница между двумя кривыми соответствует регуляторному термогенезу. Объяснение см. в тексте (по [21])

Соотношение между скоростями реакций при температурах, различающихся на 10 °С, называется коэффициентом Q_{10}. Анализ нисходящих отрезков кривых на рис. 23.1 показывает, что Q_{10} *для интенсивности обменных процессов лежит между 2 и 3.* Таким образом, наркоз при одновременном понижении температуры тела может приводить к весьма заметному **уменьшению потребления O_2** и, следовательно, обеспечивать соответствующую **задержку структурных нарушений** (см. с. 639). Это широко используют при хирургических вмешательствах на сердце, а также при пересадке органов и тканей, когда кровообращение должно быть временно приостановлено (**индуцированная гипотермия**, иногда называемая «искусственной зимней спячкой»). Правило Вант-Гоффа должно также учитываться при хранении органов.

Теплопродукция и размеры тела. Температура тела у большинства теплокровных млекопитающих находится в диапазоне от 36 до 39 °С, несмотря на значительные различия в размерах тела в рассматриваемой группе животных – от мыши, с одной стороны, до слона и кита – с другой. В противоположность этому интенсивность метаболизма (M) зависит от массы тела (m) как ее показательная функция

$$M = k \cdot m^n. \qquad (1)$$

В двойных логарифмических координатах это соотношение представлено прямой

$$\log M = k' + n \cdot \log m. \qquad (2)$$

Эмпирически было показано, что показатель степени n равен примерно 0,75 (см. рис. 25.2). Это значит, что величина $M/m^{0,75}$ одна и та же для мыши и для слона, хотя у мыши M на 1 кг массы тела значительно больше, чем у слона. Этот так называемый **закон снижения интенсивности обмена веществ** [8] в зависимости от массы тела отражает то, что теплопродукция имеет тенденцию соответствовать интенсивности теплоотдачи в окружающее пространство. Для данной разницы температур между внутренней средой организма и окружающей средой потери тепла на единицу массы тела оказываются тем больше, чем больше соотношение между поверхностью и объемом тела, причем последнее соотношение уменьшается с увеличением размеров тела. Кроме того, у мелких животных изолирующий слой тела более тонкий (см. с. 666).

Терморегуляторный термогенез. Когда для поддержания постоянства температуры тела требуется дополнительное тепло, оно может быть выработано следующими способами:

1) за счет произвольной активности локомоторного аппарата;
2) за счет непроизвольной тонической или ритмической мышечной активности: последняя соответствует известному феномену **дрожи**, вызванной холодом (тоническую активность можно обнаружить методом электромиографии; см. с. 78 и далее);
3) за счет ускорения обменных процессов, не связанных с сокращением мышц; эта форма выработки тепла называется **недрожательным термогенезом.**

У взрослого человека дрожь – наиболее важный непроизвольный механизм термогенеза. *Недрожательный термогенез* встречается у новорожденных животных и детей, а также у мелких, адаптированных к холоду животных и у животных, впадающих в зимнюю спячку. Так называемый **«бурый жир»** – ткань, характеризующаяся избытком митохондрий и «мультилакулярным» распределением жира (многочисленные мелкие капельки жира, окруженные митохондриями), – служит главным источником недрожательного термогенеза. Эта ткань обнаруживается между лопатками, в подмышечных впадинах и в некоторых других местах [12, 26].

Терморегуляторную функцию межлопаточного бурого жира легко продемонстрировать с помощью локального измерения температуры (рис. 25.3). В то время как подкожная температура на спине снижается при холодовом воздействии, температура бурого жира возрастает, что свидетельствует о повышенном уровне метаболической активности и термогенезе в бурой жировой ткани [29].

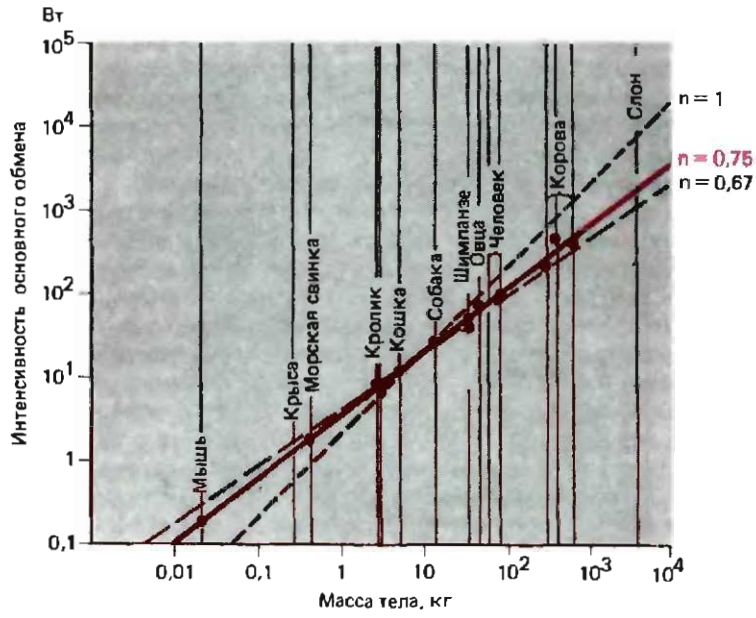

Рис. 25.2. Взаимосвязь между интенсивностью обмена веществ и массой тела, представленных в двойных логарифмических координатах. Прямая с показателем угла наклона $n = 0{,}75$ наиболее соответствует экспериментальным данным. Прямая с $n = 1$ отражает пропорциональность между интенсивностью обменных процессов и массой тела. Соответственно прямая с $n = 0{,}67$ отражает пропорциональность между интенсивностью обменных процессов и площадью поверхности тела (по [21] с изменениями)

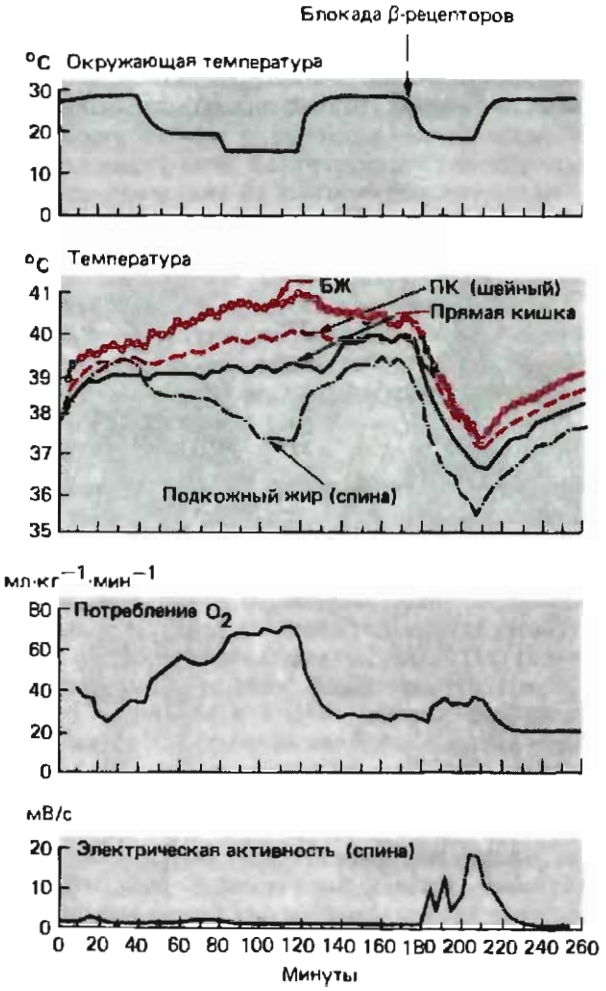

Рис. 25.3. Недрожательный термогенез у новорожденной морской свинки может быть выявлен по увеличению поглощения O_2 в отсутствие электрической активности в мышцах. Во второй части эксперимента недрожательный термогенез подавлен β-адреноблокатором; возникает дрожь, что видно по увеличению электрической активности мышц. (Температурный порог дрожи – это более низкая температура тела по сравнению с пороговой температурой для выработки тепла с помощью недрожательного механизма.) *До* блокады β-рецепторов наблюдается повышение температуры в межлопаточном буром жире (БЖ) и в шейном отделе позвоночного канала (ПК), *а после* блокады – параллельное снижение температуры во всех указанных областях ([21])

Температура тела и тепловой баланс. Если необходимо поддерживать температуру тела на постоянном уровне, должно быть достигнуто устойчивое температурное равновесие: теплопродукция должна равняться теплоотдаче. На рис. 25.4 показаны возможные способы поддержания постоянства температуры тела при изменениях температуры окружающей среды. Эти положения основаны на законе охлаждения Ньютона, согласно которому отданное телом тепло (более строго – «сухая» теплоотдача, т. е. все отданное тепло минус потери тепла, связанные с испарением) пропорционально разности температур между внутренней частью тела и окружающим пространством. У человека при температуре окружающей среды 37 °C теплоотдача будет равна нулю, а при охлаждении внешней среды она будет возрастать. Однако теплоотдача зависит также от проведения тепла и его конвекции внутри организма, а также от периферического кровотока. В соот-

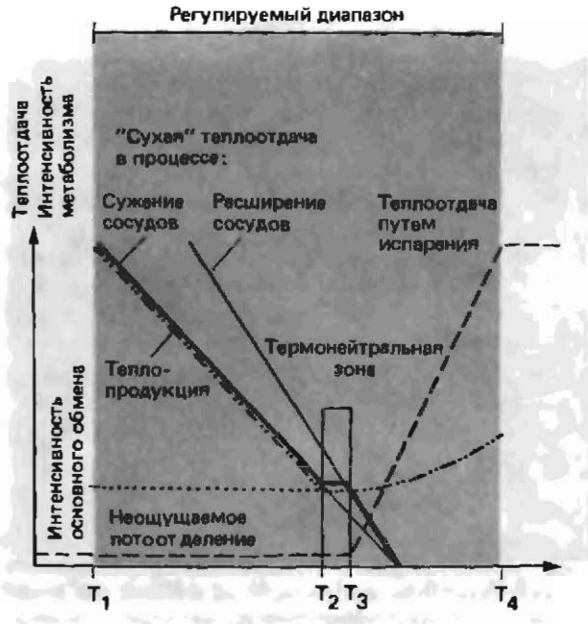

Рис. 25.4. Схема, иллюстрирующая температурный баланс. В диапазоне температур T_1–T_4 (зона нормотермии) выработка тепла равна теплоотдаче. При температуре среды ниже T_1 организм отдает больше тепла, чем вырабатывает (гипотермия). При температуре среды выше T_4 выработка и прирост тепла превышают способности организма освобождаться от тепла с помощью испарения (гипертермия). В диапазоне T_2–T_3 (термонейтральная зона) равновесие между теплоотдачей и теплопродукцией может быть установлено за счет вазомоторных реакций. Объяснение см. в тексте

ветствии с этим можно графически изобразить *две кривые теплоотдачи* — одну для случая расширения периферических сосудов (*вазодилатации*) и другую для случая их сужения (*вазоконстрикции*). Термогенез, связанный с обменом веществ в условиях покоя, находится в равновесии с процессами теплоотдачи в диапазоне температур, отмеченном на графике как T_2–T_3, если кожный кровоток постепенно снижается по мере уменьшения температуры от T_3 до T_2. При окружающей температуре ниже T_2 постоянство температуры тела может поддерживаться только в том случае, если регуляторные механизмы обеспечивают усиление термогенеза пропорционально потерям тепла. Наибольшая выработка тепла, обеспечиваемая этими механизмами, у человека соответствует уровню метаболизма, в 3–5 раз превышающему интенсивность основного обмена; этот показатель характеризует **нижнюю границу диапазона терморегуляции**, T_1 (абсолютные значения приведены на рис. 25.5). В случае выхода за эту границу развивается **гипотермия** и в конечном счете может наступить холодовая смерть.

При температуре окружающей среды выше T_3 температурное равновесие могло бы сохраняться за счет ослабления интенсивности обменных процессов. На самом деле, однако, температурный баланс устанавливается за счет *дополнительного механизма теплоотдачи* – испарения выделяющегося пота. Температура T_4 означает **верхнюю границу диапазона терморегуляции**, которая определяется максимальной интенсивностью выделения пота. При температуре среды выше T_4 возникает **гипертермия**, и в результате может наступить тепловая смерть (абсолютные значения приведены на рис. 25.8). Температурный диапазон T_2–T_3, в пределах которого температура организма может поддерживаться на постоянном уровне *без участия дополнительных механизмов теплопродукции или потоотделения*, называется **термонейтральной зоной** (см. рис. 25.15). В этом диапазоне интенсивность метаболизма и теплопродукция по определению минимальны. При значениях температуры выше T_3 интенсивность метаболизма будет несколько увеличиваться, что обусловлено эффектом температурного коэффициента Q_{10} (см. выше), связанным с небольшим повышением температуры тела (такая ошибка характерна для пропорциональной системы регуляции), а также увеличением энергозатрат на кровообращение и дыхание. Измерения этого ответа организма дают противоречивые результаты, поэтому пока нет возможности привести для него количественные данные.

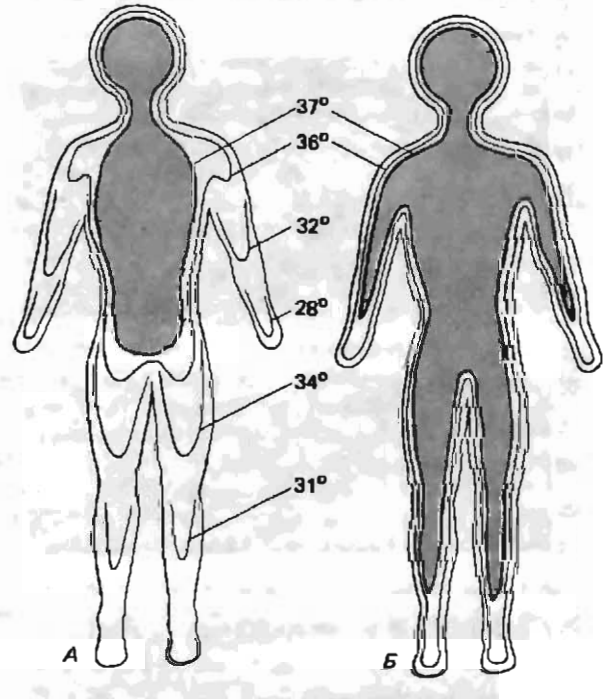

Рис. 25.5. Температура различных областей тела человека в условиях холода (*А*) и тепла (*Б*) [19]

25.2. Температура тела человека

Локальные разности температур (температурные градиенты)

Тепло, вырабатываемое организмом в норме (т.е. в условиях равновесия), отдается в окружающее пространство поверхностью тела. Таким образом, в соответствии с физическими законами распространения тепловых потоков температура частей тела, располагающихся вблизи его поверхности, должна быть ниже температуры его центральных частей. В конечностях существует **продольный (осевой) температурный градиент**, а также **радиальный (перпендикулярный поверхности) температурный градиент**. В связи с неправильностью геометрических форм тела пространственное распределение температуры тела описывается сложной трехмерной функцией. Например, когда легко одетый взрослый человек находится в помещении с температурой воздуха 20 °С, температура глубокой мышечной части бедра составляет 35 °С, глубоких слоев икроножной мышцы – 33 °С, в центре стопы достигает лишь 27–28 °С, а ректальная температура равна примерно 37 °С [5]. Колебания температуры тела, вызванные изменениями внешней температуры, выражены в значительно большей степени вблизи поверхности тела и в концевых частях (акральных зонах) конечностей. Если упростить действительную картину, то можно выделить **«пойкилотермную» оболочку**, или поверхностный слой, и **«гомойотермную» сердцевину**, или внутренний слой. Приведенные на рис. 25.5 изотермы характеризуют температурные градиенты в теле человека в условиях низкой и высокой температуры окружающей среды. Когда температура внешней среды низка, изотерма 37 °С, ограничивающая пределы внутреннего слоя, смещается в глубь тела [19].

Температурные характеристики внутренних частей тела. При ближайшем рассмотрении оказывается, что внутренняя температура тела сама по себе не является постоянной ни в пространственном, ни во временно́м отношении. Даже в термонейтральных условиях различия температур во внутренних областях составляют 0,2–1,2 °С; в головном мозге существует радиальный температурный градиент более чем в 1 °С от центральной части до наружной. Как правило, наиболее высокая температура отмечается в прямой кишке, а не в печени, как это было принято считать ранее [6]. В связи со всем сказанным выше невозможно указать одно значение для температуры тела. На практике, однако, достаточно найти определенный участок, температура в котором может рассматриваться как *репрезентативная для всей внутренней части тела*, поскольку обычно интерес представляют изменения температуры во времени. При измерениях температуры в клинике наиболее важно выбрать легкодоступный участок с незначительными пространственными колебаниями температуры, чтобы некоторые изменения в положении измерительного прибора не влияли на стандартное значение температуры.

Для клинических целей предпочтительнее измерять **ректальную температуру**, несмотря на то что она не полностью удовлетворяет всем выдвинутым требованиям. Когда термометр вводят через анальное отверстие в прямую кишку на глубину 10–15 см, наблюдаются температурные градиенты до 1 °С. Пространственная неравномерность температуры в прямой кишке частично объясняется тесной связью между венозными сплетениями прямой кишки и кожи в области ануса [5]. Таким образом, для проведения сравнительных измерений температуры важно вводить термометр на стандартную глубину.

Оральная температура (точнее, **подъязычная температура**) обычно на 0,2–0,5 °С ниже ректальной. В данном случае также имеют место температурные градиенты: на оральную температуру влияет температура вдыхаемого воздуха, а также пищи и питья.

При исследованиях в области спортивной медицины часто используют значение **пищеводной температуры** (над входом в желудок), которую регистрируют с помощью гибких термодатчиков. Такие измерения отражают изменения температуры тела быстрее, чем регистрация ректальной температуры.

Подмышечная температура также может служить показателем внутренней температуры тела, поскольку, когда рука плотно прижата к грудной клетке, температурные градиенты (рис. 25.5) смещаются так, что граница внутреннего слоя доходит до подмышечной впадины. Однако для того, чтобы температура между плотно прижатыми друг к другу участками поверхностного слоя тела достигла своего окончательного значения, в этих участках должно накопиться значительное количество тепла. Если поверхностные ткани были первоначально охлаждены в условиях низкой температуры окружающей среды и в них произошло сужение сосудов (это особенно часто бывает при простуде), то для установления теплового равновесия в этих тканях должно пройти около получаса.

Наконец, по некоторым особым соображениям местом измерения внутренней температуры выбирают **наружный слуховой проход уха.** В этом случае температуру измеряют при помощи гибкого датчика, помещаемого поблизости от барабанной перепонки; датчик предохраняют от внешних температурных влияний при помощи ватного тампона.

Температура кожи. Обычно для определения температуры поверхностного слоя тела измеряют температуру кожи. Сами измерения не представляют трудностей, но со стандартизацией при этом возни-

кает намного больше проблем, чем при определении внутренней температуры тела. Измерение в одной точке дает совершенно неадекватный результат; необходимо установить среднее значение температуры для нескольких кожных участков. На практике получают обычно **среднюю температуру кожи** по измерениям в области лба, груди, живота, плеча, предплечья, тыльной стороны ладони, бедра, голени и дорсальной поверхности стопы. При вычислении среднего значения все данные «взвешивают» в соответствии с площадью поверхности тела, которую каждый из показателей характеризует. Найденная таким способом «средняя температура кожи» обнаженного человека при комфортной температуре окружающей среды составляет примерно 33–34 °С. **«Среднюю температуру тела»** можно получить путем усреднения соответствующих средних значений температуры кожи и внутренней температуры с учетом соответствующих весовых коэффициентов.

Периодические колебания внутренней температуры

Температура тела человека колеблется в течение дня; она минимальна в предутренние часы и максимальна (часто с двумя пиками) в дневное время (рис. 25.6). Амплитуда суточных колебаний в среднем составляет примерно 1 °С. У животных, активных в ночное время, температурный максимум отмечается в течение ночи. Проще всего было бы объяснить эти факты тем, что увеличение температуры происходит в результате усиления физической активности, однако такое объяснение оказалось неверным [18].

Колебания температуры тела на протяжении 24 ч – это один из многих **суточных ритмов**. Даже в том случае, когда исключены все ориентирующие внешние сигналы (свет, температурные изменения, обычные часы приема пищи), температура тела продолжает колебаться ритмически, но период колебаний в этом случае перестает быть равным точно 24 ч. «Свободно текущий» период составляет от 24 до 25 ч (**«циркадианная» периодичность**; с. 144). Таким образом, суточные колебания температуры тела основаны на эндогенном ритме («биологические часы»), обычно синхронизованном с внешними сигналами, в частности с вращением Земли [18]. В условиях путешествия, связанного с пересечением земных меридианов, требуется 1–2 недели для того, чтобы температурный ритм пришел в соответствие с жизненным укладом, определяемым новым местным временем [5].

На ритм суточных изменений температуры накладываются другие ритмы с более продолжительными периодами. Наиболее известный и отчетливый из них – это температурный ритм, синхронизованный с **менструальным циклом** (рис. 25.6; с. 827).

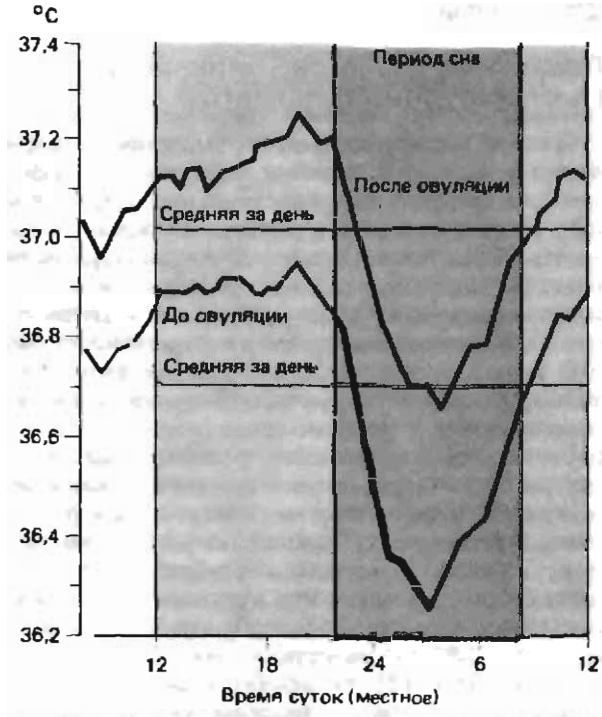

Рис. 25.6. Суточные колебания температуры тела (ректальной). Нижняя кривая соответствует первой (преовуляторной), а верхняя кривая – второй (постовуляторной) половинам менструального цикла (средние значения для восьми испытуемых). Розовым цветом показан период сна (по [49])

Температура тела в условиях физической нагрузки

В условиях физической нагрузки внутренняя температура повышается, а средняя температура кожи снижается вследствие вызванного работой выделения и испарения пота (рис. 25.7). Во время работы с субмаксимальной нагрузкой степень повышения внутренней температуры почти не зависит от окружающей температуры в пределах широкого диапазона (15–35 °С), пока происходит выделение пота [48]. *Обезвоживание* тела приводит к *подъему внутренней температуры* и тем самым *лимитирует работоспособность*. Стабильный уровень внутренней температуры, достигаемый при работе с субмаксимальной нагрузкой, пропорционален *относительной производительности (работоспособности в процентах от индивидуального максимума, выраженного как* $\dot{V}_{O_2\,max}$; см. с. 708). Ректальная температура во время марафонского бега, как установлено, может достигать 39–40 °С, а в некоторых случаях – почти 41 °С [41]. (Эти температурные изменения в период физической активности обсуждаются на языке теории управления на с. 679.)

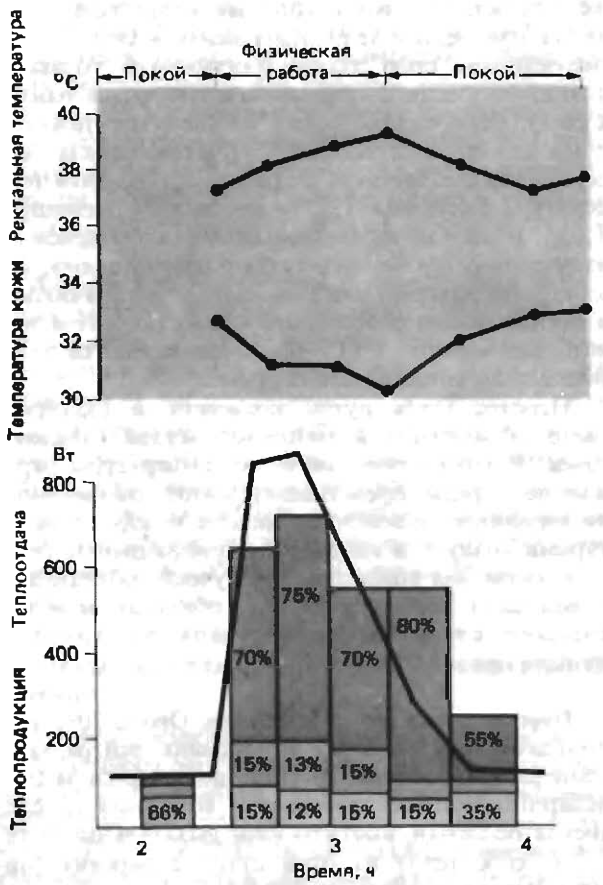

Рис. 25.7. Температура тела, теплопродукция (огибающая линия) и теплоотдача (столбики) в условиях покоя и при физической нагрузке. Столбики разделены следующим образом: нижняя часть – теплоотдача путем излучения, средняя часть – теплоотдача путем конвекции, верхняя часть – теплоотдача путем испарения (без учета теплоотдачи за счет проведения) (по [33])

25.3. Теплоотдача

В стационарных условиях покоя, характеризующихся постоянством средней температуры тела, интенсивность метаболизма (М) должна быть равна скорости переноса тепла от внутренней области тела к поверхностному слою – *внутренний поток тепла* ($H_{вн}$) – и скорости переноса тепла от поверхности тела в окружающее пространство – *наружный поток тепла* ($H_{нар}$):

$$M = H_{вн} = H_{нар}. \qquad (3)$$

Внутренний поток тепла

Менее половины всего тепла, выработанного внутри тела, распространяется к поверхности благодаря его **проведению** через ткани; большая часть вырабатываемого тепла переносится путем **конвекции** в кровоток. Благодаря своей высокой теплоемкости кровь очень хорошо подходит для переноса тепла и в силу этого для поддержания теплового баланса в организме. Внутренний поток тепла $H_{вн}$, как показывает уравнение 4, пропорционален разности между внутренней температурой $T_{вн}$ и средней кожной температурой $T_{кожн}$; он определяется также **теплопроводностью** *C*, величина которой зависит от скорости кровотока в коже и конечностях:

$$H_{вн} = C \cdot (T_{вн} - \bar{T}_{кожн}) \cdot A, \qquad (4)$$

где A – это площадь поверхности тела. У взрослого человека теплопроводность может меняться со скоростью кровотока в 4–7 раз в зависимости от толщины поверхностного слоя тела и от подкожной жировой прослойки [4, 5]. Величина, обратная *C*, $1/C = I_т$, называется **термосопротивлением**, или **тепловой изоляцией.**

Вариабельность теплопроводности до некоторой степени определяется тем, что кровоток в конечностях происходит по **принципу противотока**. Глубокие крупные сосуды конечностей располагаются параллельно, благодаря чему кровь, следующая по артериям на периферию, отдает свое тепло близлежащим венам. Таким образом акральные сосуды получают предварительно охлажденную кровь и *осевой температурный градиент в конечностях становится круче*. В теплой среде поверхностные вены расширяются и пропускают больше возвращающейся крови, так что эффект короткого замыкания ослабевает. В результате осевой температурный градиент уменьшается и теплоотдача усиливается.

Наружный поток тепла

Для того чтобы количественно оценить наружный тепловой поток, а также влияние, которое оказывают на него внешние факторы, необходимо отдельно рассмотреть его компоненты [5, 14]. Этими компонентами служат слагаемые теплоотдачи: проведение тепла $H_п$, конвекция $H_к$, излучение $H_{изл}$ и испарение $H_{исп}$. Общий поток тепла определяется суммой этих компонентов:

$$H_{нар} = H_п + H_к + H_{исп}. \qquad (5)$$

Вклад каждого компонента в общую сумму, выраженный в процентах, в условиях покоя и при физической нагрузке указан на рис. 25.7.

Перенос тепла путем проведения происходит, когда тело соприкасается (в положении стоя, сидя или лежа) с плотным субстратом. Величина потока проводимого тепла определяется температурой и теплопроводностью прилежащего субстрата.

Из тех частей поверхности тела, которые соприкасаются с воздухом, перенос тепла осуществляется путем излучения, конвекции и испарения.

Перенос тепла путем конвекции. Если кожа теплее окружающего воздуха, прилегающий к ней слой воздуха нагревается, поднимается и замещается более холодным и плотным воздухом. В процессе этой **естественной конвекции** тепло уносится ламинарным потоком воздуха у поверхности кожи. Движущей силой этого потока служит разница между температурами тела и окружающей среды вблизи него. Чем больше движений возникает во внешнем воздухе, тем тоньше становится тот пограничный слой, поток в котором является ламинарным; максимальная толщина такого слоя достигает 4–8 мм. Вблизи от кожи поток воздуха становится турбулентным. **Форсированная конвекция** значительно усиливает интенсивность теплоотдачи.

Перенос тепла (в ваттах) путем конвекции описывается уравнением (6). Определяющими факторами этого процесса служат разность между средней температурой кожи $T_{кожи}$ и температурой окружающего воздуха $T_{окр}$, эффективная площадь поверхности A (которая оказывается меньше геометрической площади поверхности тела, поскольку некоторые поверхности соприкасаются между собой) и **коэффициент конвективного переноса тепла** $h_к$, величина которого пропорциональна квадратному корню из скорости обдувающего воздуха:

$$H_к = h_к \cdot (T_{кожи} - T_{окр}) \cdot A. \qquad (6)$$

Величина $I_к = 1/h_к$ называется термосопротивлением или **изоляцией пограничного слоя.**

Перенос тепла путем излучения. Теплоотдача в виде длинноволнового инфракрасного излучения, испускаемого кожей (в нем не принимает участия проводящая среда), точно описывается **уравнением Стефана–Больцмана** (см. учебники физики), т. е. излучение является функцией четвертой степени от абсолютной температуры. Для небольшого диапазона температур, представляющего интерес в биологии, перенос тепла за счет излучения $H_{изл}$ может быть описан с достаточной точностью при помощи линейного уравнения

$$H_{изл} = h_{изл} \cdot (\bar{T}_{кожи} - \bar{T}_{изл}) \cdot A, \qquad (7)$$

где $\bar{T}_{кожи}$ – средняя температура кожи, $\bar{T}_{изл}$ – **средняя температура излучения** (температура окружающих поверхностей, например стен комнаты), A – эффективная площадь поверхности тела и $h_{изл}$ – **коэффициент переноса тепла за счет излучения**. Значение температуры окружающих поверхностей можно проиллюстрировать с помощью ладони, поднесенной близко к лицу, – у испытуемого сразу возникает ощущение тепла в области лица в результате ослабления теплоотдачи, происходящей путем излучения. Коэффициент $h_{изл}$ учитывает излучающую способности кожи ε, которая для длинноволнового инфракрасного излучения равна примерно 1 независимо от пигментации, т. е. кожа излучает почти столько же энергии, сколько и «полный излучатель», или абсолютно черное тело. Испускающая способность окружающих стен должна учитываться только в том случае, если они располагаются очень близко к телу. Излучаемое тепло **поглощается** телом в помещениях, содержащих излучатели тепла или освещенных солнечным светом, когда средняя температура излучения $\bar{T}_{изл}$ (уравнение 7) превышает $\bar{T}_{кожи}$. В случае *коротковолнового* инфракрасного излучения (испускаемого такими излучателями, как электрорадиаторы или солнце) и испускающая, и поглощающая способности кожи становятся значительно меньше 1 (0,5–0,8) и оказываются зависимыми от кожной пигментации.

Перенос тепла путем конвекции и излучения часто объединяют и называют **«сухой» теплоотдачей.** В этом случае значение температуры окружающей среды представляет собой *оперативную температуру* – взвешенное среднее между температурами воздуха и излучения. Коэффициенты переноса тепла для конвекции и излучения объединяют и получают коэффициент $h_{окр}$, обратная величина которого служит характеристикой изолирующих свойств окружающей среды $I_{окр}$.

Перенос тепла путем испарения. Около 20% теплоотдачи тела человека в условиях нейтральной температуры (см. рис. 25.7) осуществляется за счет испарения воды с поверхности кожи или со слизистой оболочки, выстилающей дыхательные пути.

Перенос тепла из кожи путем испарения описывается следующим уравнением:

$$H_{исп} = h_{исп} \cdot (\bar{P}_{кожи} - P_{окр}) \cdot A, \qquad (8)$$

где $\bar{P}_{кожи}$ и $P_{окр}$ – давление водяного пара соответственно на коже (среднее значение) и в окружающем воздухе, а $h_{исп}$ – **коэффициент переноса тепла путем испарения**. Величина $h_{исп}$ варьирует в зависимости от очертаний поверхности кожи, атмосферного давления и скорости обдувающего воздуха.

Наиболее важное заключение из приведенного выше уравнения состоит в том, что теплоотдача путем испарения происходит даже тогда, когда относительная влажность окружающего воздуха достигает 100%. Единственное необходимое требование заключается в том, чтобы $\bar{P}_{кожи}$ было больше $P_{окр}$, это условие сохраняется до тех пор, пока температура кожи выше температуры окружающей среды и кожа полностью увлажнена благодаря достаточному выделению пота.

Потерю воды за счет диффузии ее через кожу и слизистую оболочку называют **неощущаемой** или внежелезистой потерей в отличие от **железистой** потери воды в результате функции потовых желез. Только последний механизм находится под контролем системы терморегуляции и оказывает существенное влияние на общее количество переносимого

тепла. Когда температура окружающей среды превышает температуру тела, теплоотдача может осуществляться только путем испарения. Эффективность потоотделения для процесса терморегуляции основана на поглощении большого количества тепла испаряющейся водой, 2400 кДж на 1 л. Путем испарения 1 л воды организм человека может отдать треть всего тепла, выработанного в условиях покоя за целый день (см. водный баланс, с. 813).

Влияние одежды. Одежда с точки зрения физиологии является формой теплового сопротивления, **или изоляции**, $I_{од}$ [2], величину которого нужно прибавить к значениям термосопротивления тканей организма ($I_т$) и окружающего пограничного слоя ($I_{окр}$). Эффективность одежды обусловлена мельчайшими объемами воздуха, присутствующими в структуре плетеной ткани или в ворсе, где не может возникать сколько-нибудь заметных потоков воздуха. В этом случае тепло переносится только путем **проведения**, а воздух является плохим проводником тепла.

Факторы окружающей среды и температурный комфорт

Из всего изложенного ясно, что влияние непосредственного окружения на организм человека определяется по крайней мере **четырьмя физическими факторами: температурой воздуха**, давлением водяного пара в воздухе (**влажностью**), **температурой излучения** и **скоростью движения воздуха** (ветра). От этих факторов зависит, ощущает ли испытуемый *«температурный комфорт»* или ему слишком жарко либо холодно. Условие комфорта состоит в том, чтобы организм не нуждался в работе механизмов терморегуляции – т. е. ему не требовалось бы ни дрожи, ни выделения пота – и кровоток в периферических органах мог сохранять промежуточную скорость. Это условие соответствует упомянутой выше **термонейтральной зоне** (рис. 25.4).

Указанные четыре физических фактора до некоторой степени взаимозаменяемы в отношении ощущения комфорта и потребности в терморегуляции. Иными словами, ощущение холода, вызванное низкой температурой воздуха, может быть ослаблено соответствующим повышением температуры излучения. Если атмосфера кажется душной, то соответствующее ощущение может быть ослаблено путем снижения влажности или температуры воздуха. Если температура излучения низкая (холодные стены), для достижения комфорта требуется увеличение температуры воздуха. Подобные взаимоотношения между рассматриваемыми факторами позволяют выражать различные их комбинации одним числом, например **эффективной температурой** [34].

Согласно проведенным недавно исследованиям [3], **значение комфортной температуры** для легко одетого (рубашка, трусы, длинные хлопковые брюки) сидящего испытуемого равно примерно 25–26 °С при влажности воздуха 50% и равенстве температуры воздуха и стен. Было показано, что соответствующее значение для обнаженного испытуемого при относительной влажности воздуха 50% составляет 28 °С. В условиях температурного комфорта средняя температура кожи равна примерно 34 °С. При физической работе по мере того, как испытуемый затрачивает все больше физических усилий, комфортная температура снижается. Например, для легкой кабинетной работы предпочтительная температура воздуха равна примерно 22 °С. Как ни странно, во время тяжелой физической работы комнатная температура, при которой не возникает потоотделения, ощущается как слишком низкая. Диаграмма на рис. 25.8 показывает, как соотносятся значения комфортной температуры, влажности и температуры окружающего воздуха в условиях легкой физической работы (3 мет; 1 мет = интенсивность обмена веществ в условиях покоя). Каждой степени дискомфорта может быть сопоставлено *одно* значение температуры – эффективная температура (ЭТ). Численное значение ЭТ находят путем проецирования на ось x точки, в которой линия дискомфорта пересекает кривую, соответствующую 50% относительной влажности [34] (ранее шкалу эффективной температуры строили в соответствии с относительной влажностью, равной 100%). Например, все комбинации значений температуры и влажности в красной области на рис. 25.8 (30 °С при относительной влажности 100% или 45 °С при относительной влажности 20% и т. д.) соответствуют эффективной температуре 37 °С, которая в свою очередь соответствует определенной степени дискомфорта. В диапазоне более низких температур влияние влажности оказывается меньше (наклон линий дискомфорта более крутой), поскольку в этом случае вклад испарения в общую теплоотдачу незначителен. Как показано на диаграмме, *дискомфорт возрастает с увеличением средней температуры и влажности кожи* (части поверхности тела, покрытой потом [34]). Когда значения параметров, определяющие максимальную влажность кожи (100%), превышены, тепловой баланс не может больше сохраняться. Таким образом, человек способен выдерживать условия за пределами этой границы лишь в течение короткого времени; пот при этом стекает ручьями, поскольку его выделяется больше, чем может испариться. Линии дискомфорта, представленные на рис. 25.8, конечно, смещаются в зависимости от тепловой изоляции, обеспечиваемой одеждой, скорости ветра и характера физической нагрузки. Когда, например, выполняемая работа требует увеличения интенсивности обменных процессов от 3 до 6 мет, предельно

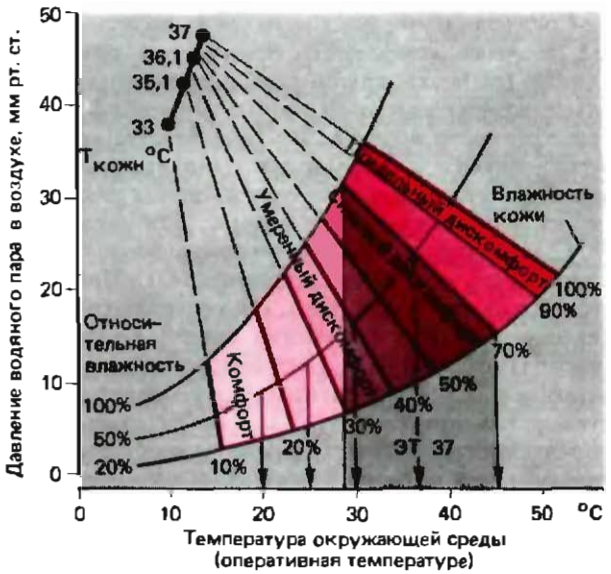

Рис. 25.8. Психометрическая диаграмма, отражающая соотношение между температурой окружающей среды (оперативная температура: взвешенное среднее значение температуры излучения и воздуха) и влажностью, с одной стороны, и температурным дискомфортом с другой. Это соотношение установлено для условий умеренной физической нагрузки («3 мет», т. е. утроенное значение интенсивности метаболизма в покое), легкой спортивной одежды и незначительного относительного движения воздуха (0,5 м·с$^{-1}$). ЭТ – эффективная температура; $T_{кожн}$ – средняя температура кожи (по [34])

выносимая на протяжении продолжительного времени эффективная температура меняется с 40 до 33 °С.

Значения комфортной температуры в воде. Когда окружающей средой служит вода, роль пограничного слоя воздуха (см. выше) выполняет слой воды, обладающей по сравнению с воздухом значительно большей теплопроводностью и теплоемкостью. В воде при заданной температуре от покоящегося тела путем конвекции отводится значительно больше тепла, чем в воздухе. Когда вода находится в движении, возникающий турбулентный поток вблизи поверхности тела отнимает тепло так быстро, что при температуре воды 10 °С даже сильное физическое напряжение не позволяет поддерживать тепловое равновесие, и возникает **гипотермия**. Если тело находится в полном покое, для достижения температурного комфорта температура воды должна быть 35–36 °С. Этот нижний предел термонейтральной зоны зависит от толщины изолирующей жировой ткани. В ряде исследований, проведенных на людях с различной степенью ожирения, было показано, что нижняя предельная комфортная температура в воде колеблется от 31 до 36 °С [52].

25.4. Регуляция температуры тела

Биологическую терморегуляцию целесообразно описывать с помощью терминов теории систем, разработанной для технических систем управления. Чтобы осуществлять постоянно контроль за тепловым режимом управляемой системы, необходимы **датчики**. Выходные сигналы с датчиков передаются на **центральный контроллер**, где происходит обработка температурной информации и откуда посылаются сигналы для контроля и управления одним или более **эффекторами** (исполнительными звеньями). Выходные сигналы от эффекторов должны вызывать противодействие изменениям температуры, связанным с внешними или внутренними возмущениями. Если подобный принцип выполняется, система представляет собой цикл с **отрицательной обратной связью** (рис. 25.9). Теперь перейдем к рассмотрению отдельных компонентов системы.

Выходные функции эффекторов при терморегуляции

К выходным функциям эффекторов относятся: **выработка тепла, изменение теплоизолирующих свойств тканей** и *выделение пота*. Все эти функции контролирует преимущественно *нервная система*; только при долгосрочной адаптации в регуляции этих функций начинают участвовать также *гормональные процессы*. В терморегуляции участвуют две нейронные системы: 1) *соматомоторная* и 2) *симпатическая* (рис. 25.10). Формы **терморегуляторного поведения**, такие, как обмахивание веером или утепление либо облегчение одежды, также могут быть отнесены к категории функций эффекторов (см. «поведенческая адаптация», с. 683).

Регуляция термогенеза. Дрожь (см. с. 666) инду-

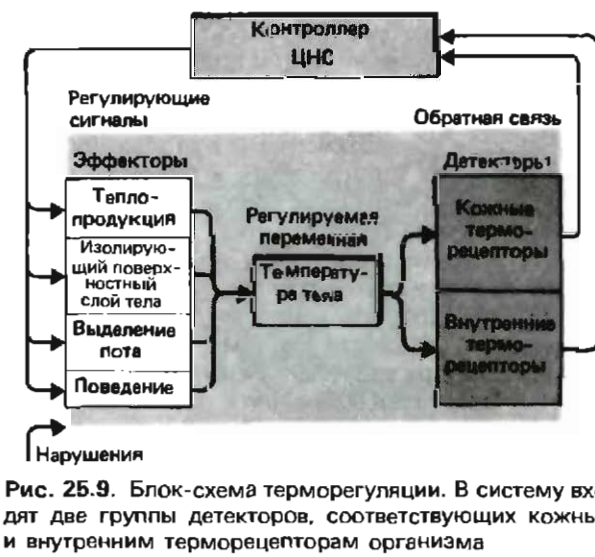

Рис. 25.9. Блок-схема терморегуляции. В систему входят две группы детекторов, соответствующих кожным и внутренним терморецепторам организма

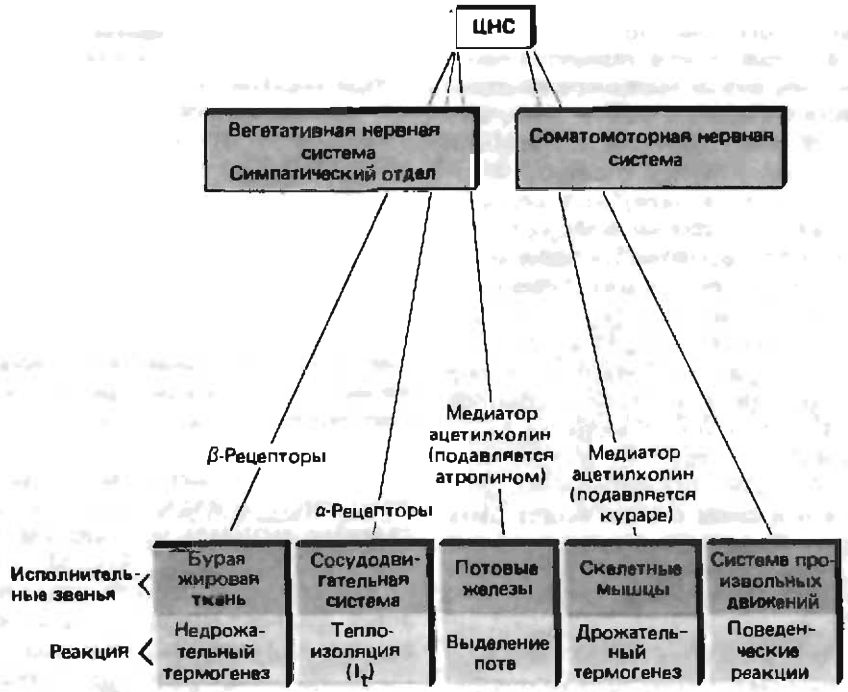

Рис. 25.10. Схема нервного контроля терморегуляторных эффекторных элементов

цируется и поддерживается с помощью двигательной системы, спинальные и супраспинальные элементы которой (ретикулоспинальный и ретикулоспинальный тракты) описаны в гл. 5. Так называемый **центральный дрожательный путь**, проходящий каудально от заднего гипоталамуса [5], связывает центральную терморегуляторную область с ядрами двигательной системы, расположенными в среднем и продолговатом мозгу. На механизм возникновения дрожи можно также повлиять фармакологическим способом, воздействуя препаратом кураре или другими миорелаксантами на нервно-мышечную концевую пластинку (с. 56).

Недрожательный термогенез (см. также с. 666) регулируется с помощью симпатической нервной системы. Когда симпатическая активность подавлена ганглиоблокирующими препаратами или, точнее, препаратами, блокирующими адренергические β-рецепторы (см. рис. 25.3), действие недрожательного механизма, вырабатывающего тепло, прекращается. Норадреналин, высвобождаемый нервными окончаниями, стимулирует выделение свободных жирных кислот из жировых капель, окруженных митохондриями, а также последующее окисление жирных кислот. Относительно биохимического механизма этой формы термогенеза см. [44].

Регуляция теплоотдачи. Терморегуляторные эффекты, связанные с **кровотоком**, могут быть различными в зависимости от части тела. Можно выделить по меньшей мере три функционально различающиеся области: 1) акральные области (пальцы, кисти рук, ушные раковины, губы, нос); 2) туловище и проксимальные части конечностей и 3) голова и лоб [5].

Кровоснабжение акральных зон контролируется *норадренергическими симпатическими нервами*: увеличение симпатического тонуса вызывает сужение кровеносных сосудов, а его снижение – расширение сосудов. На диаметр **артериовенозных анастамозов** в дистальных частях конечностей симпатическая активность влияет так же, как и на диаметр артериол. Когда артериовенозные анастамозы открыты, кровь протекает через конечности, и в этом случае **теплоотдача путем конвекции** значительно усиливается. Устранение симпатической активности приводит к почти максимальному расширению кровеносных сосудов в акральных областях. В туловище и проксимальных частях максимальное увеличение кровотока, вызванное обогревом, оказывается значительно более сильным, чем после блокады симпатической системы. Этот факт позволяет предположить, что существуют специфические сосудорасширяющие нервные волокна, выделяющие из своих окончаний медиатор (предположительно ацетилхолин), который угнетает сокращения мышц в стенках кровеносных сосудов [47]. С другой стороны, сосудорасширяющее действие приписывали ферменту, выделяемому в пот и катализирующему

образование вазоактивного медиатора (брадикинина). В пользу этой точки зрения говорят данные о том, что расширение сосудов, вызванное внешним обогревом, протекает в две фазы. Наступление второй фазы приблизительно совпадает по времени с началом потоотделения; первая фаза соответствует расширению сосудов в акральной области, и поэтому предполагается, что она наступает в результате уменьшения тонуса симпатической нервной системы. Связь второй фазы расширения сосудов с потоотделением подтверждается отсутствием активного сосудорасширения у людей с врожденным отсутствием потовых желез. Однако до сих пор еще неясно, действует ли в качестве медиатора брадикинин или какое-либо другое вещество [24].

Процесс потоотделения у человека регулируется исключительно с помощью *холинергических* симпатических волокон и в связи с этим может быть выключен атропином. Выделение пота индуцируют ацетилхолин, пилокарпин и другие парасимпатомиметические вещества. В определенных условиях (например, при сильном психическом напряжении) сужение кровеносных сосудов в коже кистей рук и стоп может сопровождаться выделением пота на поверхности ладоней и стоп. С точки зрения терморегуляции это парадоксальная реакция – случай **эмоционального, а не теплового потоотделения.**

Прямое влияние температуры на эффекторные процессы. Кровеносные сосуды непосредственно реагируют на изменения температуры; это свойство, не зависящее от сигнала со стороны нервной системы, продемонстрировано в экспериментах на изолированных сегментах сосудов. Одна характерная реакция, называемая **холодовым расширением сосудов**, по-видимому, в значительной степени обусловлена этой локальной термочувствительностью мышечных стенок сосудов.

Холодовое расширение сосудов – это обычная реакция. Когда человек попадает на сильный холод, у него вначале происходит максимальное сужение сосудов, что проявляется в бледности и ощущении холода и часто сопровождается болевыми ощущениями в акральных областях. Однако через некоторое время кровь внезапно устремляется в сосуды охлажденных частей тела, что сопровождается покраснением и согреванием кожи. Если воздействие холода продолжается, указанная последовательность событий периодически повторяется.

Считается, что **холодовое расширение сосудов** служит *защитным* механизмом для предотвращения поражений тканей (**обморожения и некрозов**), связанных с недостаточностью кровоснабжения. Однако из опыта известно, что при сильном морозе значительные локальные поражения возникают несмотря на расширение сосудов, а защитное действие холодового расширения сосудов проявляется только у людей, адаптированных к холоду (см. с. 683). Вместе с тем этот механизм может ускорить летальный исход общего переохлаждения у тех, кто оказался за бортом судна и вынужден находиться в холодной воде в течение продолжительного времени [5].

Терморецепция

Кожные холодовые и тепловые рецепторы, ответственные также за *температурные ощущения* (см. восприятие температурных раздражений, с. 204 и далее), составляют одну из групп рецепторов, выполняющих роль детекторов в цепи терморегуляции (рис. 25.9). Уже давно было высказано предположение о существовании еще и **внутренних терморецепторов**, и впоследствии этому было получено убедительное экспериментальное подтверждение. Например, локальное нагревание или охлаждение небольшого определенного участка **переднего гипоталамуса** вызывает усиление как теплоотдачи, так и термогенеза [1, 5, 43]. Методом регистрации электрической активности одиночных нервных волокон были идентифицированы температурочувствительные структуры – **«тепловые нейроны»**, в которых при локальном нагревании увеличивается частота разрядов (рис. 25.11). На рисунке показано, что усиление активности этих нейронов предшествует запуску противодействующего нагреванию механизма (увеличение частоты дыхания).

Исследования, проведенные in vitro на переживающих **срезах гипоталамуса** [40] и клеточных культурах [20], позволили ответить на вопрос о том, чем обусловлена гипоталамическая термочувствительность – наличием отдельных *температурочувствительных ганглиозных клеток* или зависимостью синаптической передачи между аффе-

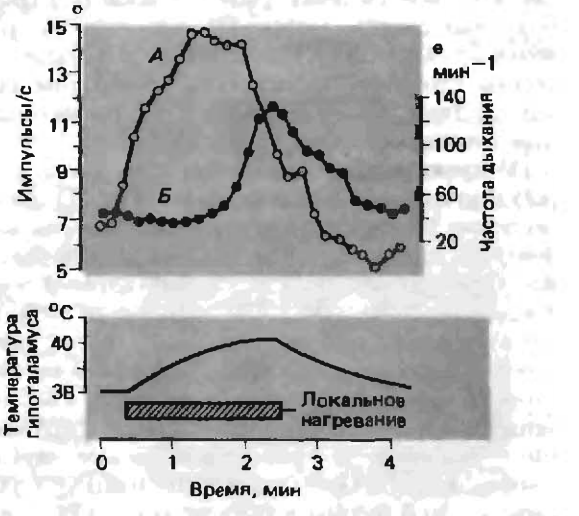

Рис. 25.11. Синхронная регистрация частоты разрядов «теплового нейрона» в преоптической области гипоталамуса (*А*) и частоты дыхания (*Б*) при изменении температуры гипоталамуса с помощью вживленного теплового зонда (по [43])

реитными и эфферентными нейронами от температуры. После блокады синаптической передачи растворами электролитов с низким содержанием Ca^{2+} и высоким – Mg^{2+} исследуемые структуры оставались чувствительными к термическим стимулам, что свидетельствует о существовании **термочувствительных клеток**. В опытах как in vivo, так и in vitro было показано, что преоптическая область и передний гипоталамус содержат не только теплочувствительные клетки ($Q_{10} > 1$; см. с. 666), но и нечувствительные к температуре нейроны ($Q_{10} = 1$), а также *холодочувствительные клетки* ($Q_{10} < 0{,}5$), причем последних значительно меньше, чем теплочувствительных. В культурах ткани медиобазальной части гипоталамуса истинно термочувствительных клеток не было обнаружено. Это согласуется с данными, полученными in vivo, о том, что термочувствительные структуры в заднем гипоталамусе встречаются очень редко.

Термочувствительные структуры были обнаружены также **в нижней части ствола головного мозга** (среднем и продолговатом мозгу); локальное нагревание этих областей могло вызывать терморегуляторные реакции. Однако термочувствительность в этих отделах мозга была значительно ниже, чем в преоптической области и переднем гипоталамусе [39]. В то же время **спинной мозг исключительно термочувствителен.** У собак и других животных при повышении температуры спинного мозга по всей его длине лишь на несколько десятых долей градуса наблюдаются одышка, расширение кровеносных сосудов и угнетение термогенеза [51, 54]. Охлаждение спинного мозга вызывает дрожь, но для этого требуется значительное изменение температуры [39, 51].

У морской свинки для запуска терморегуляторных реакций достаточно локального изменения температуры в области шейного отдела спинного мозга [29]. Чтобы достоверно сравнивать термочувствительность спинного мозга и переднего гипоталамуса, необходимо подвергать раздражению температурочувствительные области одинаковых размеров; но работ, в которых было бы осуществлено локальное изменение температуры спинного мозга, пока не имеется. По этой же причине ничего не известно о локализации и морфологии структур, обусловливающих термочувствительность спинного мозга.

Результаты расчетов указывают на существование **температурочувствительных структур вне центральной нервной системы** и кожи [39]. Экспериментально установлено наличие термосенсоров в *дорсальной стенке брюшной полости* [39, 51] и в *мускулатуре* [39]. Кроме того, нельзя исключать возможности присутствия термосенсоров в других частях тела; недавно получены данные, свидетельствующие о наличии подкожных термосенсоров [38].

Можно допустить, что распределение терморецептивных структур в организме коррелирует со сложной картиной температурных градиентов (см. с. 668). Такой подход позволит выяснить нейрофизиологическую основу чрезвычайно сложной системы регуляции, обеспечивающей температурный режим организма в целом (**многоканальная система**). Простые системы регуляции наподобие той, что действует в обычном бытовом кондиционере, имеют только один температурный датчик, расположенный в одном участке системы. При такой организации могут возникать значительные пространственные и временные температурные градиенты.

Интегративные процессы и структуры центральной нервной системы, ответственные за терморегуляцию

Согласно основным положениям теории систем, на которой основано наше описание механизмов терморегуляции, должны существовать некие элементы, «перерабатывающие» температурную информацию от рецепторов и преобразующие эти входные сигналы в выходные эффекторные сигналы (см. рис. 25.9 и 25.10).

Переработка информации в гипоталамусе. Имеется много экспериментальных данных в пользу того, что гипоталамус – особенно **задняя гипоталамическая область**, не обладающая сколько-нибудь заметной *термочувствительностью* (см. выше) – служит **интегративным центром терморегуляции**. Об этом свидетельствуют и электрофизиологические данные. Например, в задней гипоталамической области имеются нейроны, активность (частота разрядов) которых изменяется под влиянием локального термического раздражения преоптической области или шейно-грудного отдела спинного мозга [57]. На границе между передним и задним гипоталамусом обнаружены нейроны, реагирующие на изменения температуры кожи в различных областях конечностей и туловища [28]. Следовательно, задний гипоталамус характеризуется наличием **термореагирующих клеток** (т. е. клеток, отвечающих на изменения температуры в удаленных структурах, но нечувствительных к изменениям собственной температуры). Однако строгого пространственного разграничения *рецептивной* и *интегрирующей* функций не существует. Клетки преоптической области и переднего гипоталамуса, обнаруживающие термо*чувствительность*, отвечают также на изменения температуры кожи, т. е. одновременно являются термо*реагирующими*.

Термоафферентные пути. Предполагается, что сигналы от терморецепторов, локализованных в коже туловища, проводятся в ретикулярную формацию ответвлениями волокон **спиноталамического тракта** (см. неспецифичная система, с. 210). Термические сигналы от кожи лица, возможно, достигают гипоталамуса через соответствующие проекции *каудального ядра тройничного нерва*, хотя наличие такого пути пока не установлено. Термочувствительные структуры в спинном мозгу связаны

с гипоталамусом восходящими трактами в области переднебоковых канатиков [56]. Проведенные недавно исследования показали, что некоторые из кожных афферентов образуют полисинаптический путь к гипоталамусу через две содержащие ядра области нижнего отдела ствола головного мозга (область, находящаяся под голубым пятном, и ядра шва; рис. 25.12) [28].

Эфферентные пути. Одна из эфферентных связей – это *центральный путь импульсов, вызывающих дрожь* [5, 6]; он начинается в заднем гипоталамусе и ведет в моторные ядра ретикулярной формации. Как показали исследования, выполненные на крысах, связи, обеспечивающие регуляцию сосудодвигательных реакций, идут через *медиальный пучок переднего мозга* [35]. По-видимому, морфологическим субстратом термоинтегративных функций служит задняя часть гипоталамуса.

Наиболее четкие свидетельства участия гипоталамуса в терморегуляции были получены в **классических экспериментах с перерезкой** различных участков мозга. У кошки при перерезке ствола головного мозга в непосредственной близости от гипоталамуса в ростральном направлении терморегуляция нарушается, тогда как после перерезки кпереди от среднего мозга животные начинают реагировать на температурные раздражения как пойкилотермные. Если хирургическое вмешательство выполнено удачно и окружающая температура поддерживается на соответствующем уровне, то такие искусственно смоделированные пойкилотермные животные могут выживать в течение недель и месяцев [5, 54].

У крыс некоторая способность к регуляции температуры тела и развитию лихорадочного состояния сохраняется даже после перерезки сразу за *промежуточным мозгом*. Нейронная основа терморегуляторных функций стала ясна, хотя и не в деталях, после обнаружения *терморецепторных структур в среднем мозгу* (см. выше) и *синапсов термоафферентных волокон в нижнем отделе ствола головного мозга* (рис. 25.12).

Реципрокная взаимосвязь между холодовыми и тепловыми афферентными путями. Наиболее важная отличительная особенность биологической терморегуляции по сравнению с известными простыми техническими системами – это наличие *двух видов рецепторов* с различной локализацией; речь идет о холодовых и тепловых рецепторах, между которыми существуют антагонистические взаимоотношения. Более многочисленные и равномернее расположенные **кожные холодовые рецепторы** активируются, когда температура опускается дальше нижнего предела термонейтральной зоны (ниже T_2 на рис. 25.4); их активация вызывает процессы, предназначенные для *защиты от холода* (см. рис. 25.9

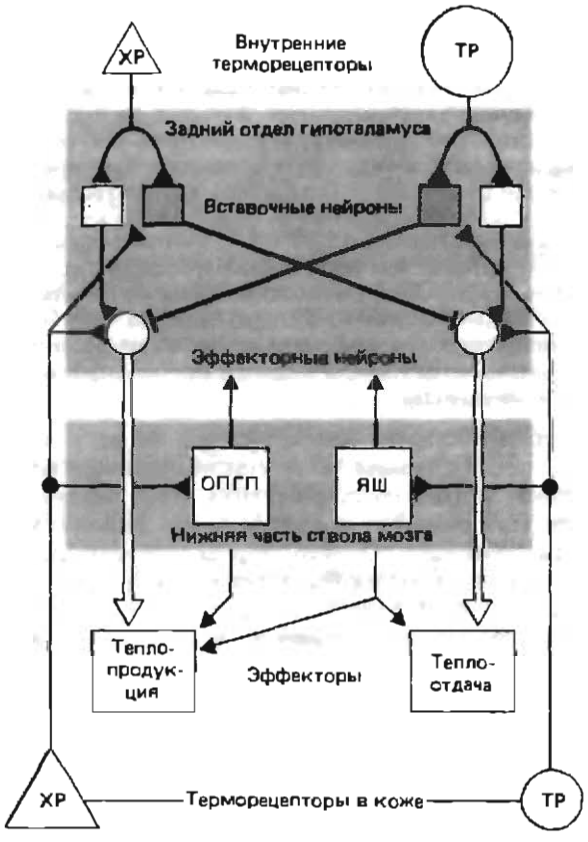

Рис. 25.12. Сильно упрощенная модель связей между температурными афферентными путями и эфферентными нейронными сетями, контролирующими терморегуляторные эффекторные элементы. Затененные участки изображают термоинтегративные области гипоталамуса (главным образом задний гипоталамус) и нижнюю часть ствола головного мозга, которая содержит основные элементы обработки температурной информации, поступающей из кожи (ядра шва – ЯШ, область под голубым пятном – ОПГП). Тормозные нейроны, обозначенные красным, обеспечивают взаимное угнетение процессов, приводящих либо к потере, либо к выработке тепла. ХР – холодовые рецепторы, ТР – тепловые рецепторы (размеры символов ориентировочно характеризуют различия в их количестве). Знак ⊣ обозначает активирующие, а ⊣ тормозные синатические связи. Обозначения нейронов относятся не к отдельным клеткам, а к их популяциям. Некоторые детали связей между ОПГП, ЯШ и гипоталамусом, выявленные в работе [28], не показаны на схеме. Стрелки, направленные вниз от нижней части ствола мозга, обозначают пути к мотонейронам и клеткам задних рогов спинного мозга; последние могут тормозить приток сигналов от тепловых афферентных путей (о нисходящем контроле афферентной информации см. с. 219)

и 25.10),– сужение сосудов и терморегуляторное усиление выработки тепла. Этим реакциям оказывают *противодействие* **активируемые теплом внутренние терморецепторы**, которые включаются при повышении температуры тела, наступающем вследствие чрезмерного действия механизмов защиты от холода либо при интенсивной физической нагрузке. Подобная цепь позволяет защитным механизмам очень быстро включаться в действие в случае понижения наружной температуры – задолго до того, как начнет снижаться внутренняя температура тела и смогут среагировать внутренние терморецепторы.

В условиях **теплового стресса**, вызванного, например, усиленным термогенезом при интенсивной физической работе, **внутренние тепловые рецепторы** возбуждаются и запускают **процессы, устраняющие излишки тепла** (расширение сосудов, потоотделение). Этому эффекту противодействуют активируемые холодом кожные холодовые рецепторы. Кожные тепловые рецепторы не могут, очевидно, играть большую роль в инициации теплоотдачи при физической работе, так как возникающие в этом случае выделение и испарение пота вызывают охлаждение кожи до температуры ниже той, что соответствует термонейтральной зоне (см. рис. 25.7). Однако в случае нагревания извне выделение пота происходит за счет совместного действия кожных и внутренних тепловых рецепторов (рис. 25.12).

Нейронная модель центрального контроллера. Согласно современным представлениям о функциональной организации гипоталамуса (с. 369), **нейронная основа интегративных терморегуляторных функций** выглядит следующим образом (рис. 25.12). Существует три вида нейронных элементов: 1) *эфферентные нейроны*, располагающиеся в гипоталамусе; аксоны этих нейронов активируют периферические контролирующие элементы (рис. 25.10) либо непосредственно, либо, что более вероятно, через цепочки интернейронов; 2) *интернейроны* (или вставочные нейроны) внутри гипоталамуса и 3) *температурные афференты*, часть из которых берет начало от кожных терморецепторов, а часть – от внутренних рецепторов (например, от рецепторов преоптической области). Холодовые рецепторы непосредственно активируют эффекторы, ответственные за термогенез; их ингибирующее влияние на эффекторы теплоотдачи опосредовано вставочными нейронами. Возбуждение распространяется от тепловых рецепторов по эфферентным волокнам к эффекторам теплоотдачи, одновременно (также при участии вставочных нейронов) оказывая тормозное влияние на эффекторы теплопродукции [1, 5].

Переработка температурной информации. Между *кожной температурой* и *внутренней температурой тела* при обычно встречающихся температурных нагрузках имеются значительные различия (см. рис 25.7). Если учесть, что термочувствительные структуры, как указывалось ранее, распределены по всему телу, то нельзя ожидать, чтобы деятельность терморегулирующих эффекторов (рис. 25.10) определялась какой-либо локальной (например, ректальной) температурой. Следовательно, цель термофизиологии состоит в описании терморегулирующих процессов *как функции возможно большего набора температур различных термочувствительных участков тела*. Для такого описания требуется система уравнений с несколькими переменными. Данные должны быть получены в опытах на животных, у которых при помощи термодов и теплообменников вызывают местные температурные изменения [39]. Возможности локального изменения в эксперименте температуры тела у человека при сохранении ее в остальных частях тела на постоянном уровне очень ограниченны, поэтому неизвестно, в какой степени результаты опытов на животных распространяются на человека. Можно составить лишь приблизительное описание, представив терморегулирующие параметры как функцию двух температур: **внутренней температуры тела** (измеренной в репрезентативном участке) и **средней кожной температуры** [23, 25, 27, 42]. Например, дрожь может быть описана серией кривых в системе координат, где по осям отложены кожная температура и температура внутренних областей тела (рис. 25.13). Кривые эквивалентного выделения пота приближаются к линеаризованным. Кровоток в коже описывается уравнением, сходным с таковым для потоотделения [55]. Схема, представленная на рис. 25.13, позволяет количественно оценить различные терморегуляторные реакции. Рассмотрим наиболее важные из них.

Дрожь возникает под действием холода, когда температура кожи снижается и становится ниже нормальной (красный кружок), что показано на схеме стрелкой 1. Внутренняя температура тела может несколько повышаться вследствие **чрезмерной реакции на холод**, однако более значительное повышение внутренней температуры (например, в период физической нагрузки) будет подавлять реакцию дрожи, вызванную холодом. Если холодовой стресс продолжается, как это бывает при *купании в холодной воде*, внутренняя температура в конце концов начинает снижаться. Если затем быстро согреться (например, на жарком солнце), то сначала повысится кожная температура (стрелка 2) до уровня выше порогового для дрожи, так что дрожь прекратится раньше, чем восстановится внутренняя температура. В случае **нагревания извне** сначала повышается только температура кожи (стрелка 3) и начинается потоотделение, а внутренняя температура остается близкой к нормальной. При **физической работе** (стрелка 4) вначале резко повышается внутренняя температура и начинается потоотделение, а затем в результате испарения пота снижается кожная температура (см. рис. 25.7).

Таким образом, чтобы **в период физической нагрузки** пот выделялся с максимальной интенсив-

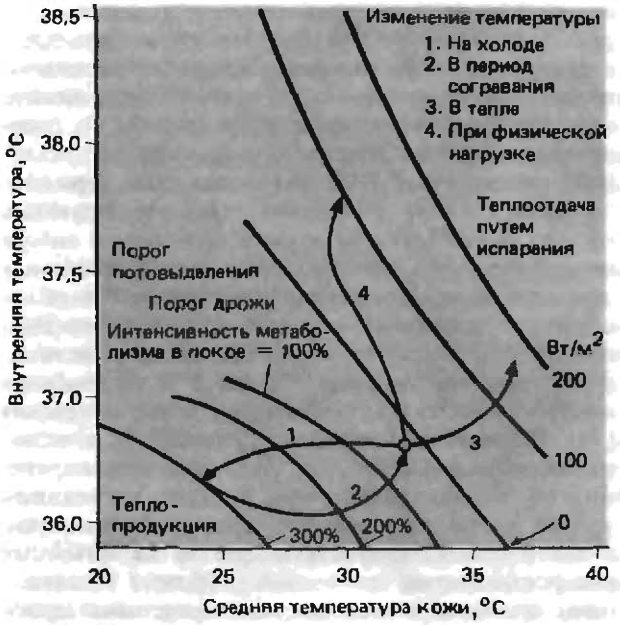

Рис. 25.13. График, иллюстрирующий зависимость дрожи и потоотделения от средней кожной температуры и от внутренней температуры тела. Кружком обозначена температура в термонейтральных условиях. В количественном отношении схема соответствует только определенному времени суток и определенному состоянию акклиматизации. Смещению заданного значения, описанного в тексте, будет соответствовать смещение линий в системе координат (по [22, 42])

ностью, внутренняя температура должна подниматься тем выше, чем ниже окружающая (и, следовательно, кожная) температура. Если принимать во внимание только внутреннюю температуру, то можно сделать заключение, что система терморегуляции работает очень неточно и существует *большое расхождение* между *реальным состоянием* и *заданным значением* (так называемая *нагрузочная ошибка*). Прежде внутреннюю температуру действительно рассматривали в качестве регулируемой переменной, и указанное расхождение было трудно понять; тогда считали, что при физической работе, как и при лихорадке (см. ниже), возникает *сдвиг* самого *заданного значения*, соответствующего стабильной температуре тела. Однако если терморегуляцию рассматривать как многоканальную систему, а в качестве регулируемой переменной взять взвешенное среднее значение температуры тела [1, 5, 29], то нет необходимости предполагать сдвиг заданного значения температуры. С другой стороны, проведенные в последнее время исследования показали, что **при физической работе** в прямостоячем положении пороговый уровень для **реакции сосудорасширения** сдвигается в сторону более высокой температуры тела сильнее, чем при физических нагрузках в лежачем положении (см. рис. 26.12). Эта задержка реакции сосудорасширения, отражающая, по-видимому, взаимосвязь систем, регулирующих кровяное давление и температуру, увеличивает перепад температуры между внутренними и наружными частями тела и вызывает подъем внутренней температуры.

Вследствие **динамической чувствительности** кожных терморецепторов (см. с. 205) быстрые изменения температуры (как при прыжке в холодную воду) вызывают резкие температурные реакции [25], которые, однако, быстро ослабевают. Эти динамические реакции способствуют **уменьшению нагрузочной ошибки.**

В области между **пороговыми значениями для потоотделения и дрожи** (незакрашенная область на рис. 25.13) температура полностью регулируется **сосудодвигательными и поведенческими механизмами.** Во всех случаях человек старается вести себя так, чтобы оставаться в ограниченной области сосудодвигательного контроля температуры, поскольку потоотделение и дрожь ощущаются как дискомфорт.

Заданное значение и его подстройка

Колебания температуры тела, связанные с суточным и менструальным циклами (с. 670), а также высокая температура при лихорадочных состояниях рассматриваются как смещение заданного значения. Однако, используя здесь понятие *«заданное значение»*, мы сталкиваемся с ограничением аналогии между биологическими и техническими системами. В технике это понятие несет однозначный смысл – значение регулируемой переменной, которая по плану конструктора должна с минимальными возможными отклонениями поддерживаться в системе. Заданное значение системы устанавливают с определенной целью, и, если условия того требуют, его можно сместить. В случае биологических систем не существует «конструктора», имеющего определенную цель, поэтому данное понятие (если в случае подобных систем оно вообще пригодно) должно быть описано косвенно. Можно установить набор температур, при которых активируются отдельные процессы терморегуляции (регуляторное усилие термогенеза, выделение пота и т. д.). Такой анализ позволяет получить семейство пороговых кривых для дрожи и потоотделения (рис. 25.13). «Заданное значение» системы можно рассматривать как суммарную стационарную **температуру тела, пребывающего в состоянии, когда не действуют ни механизмы выделения излишков тепла, ни механизмы защиты от холода.** Иными словами, *«заданное значение» представляет собой функцию пороговых температур для различных регуляторных процессов.*

Рассмотрим возможную **нейрофизиологическую основу** установления определенного порогового уровня. Можно

предположить, что определенная форма пороговой кривой отражает функциональные характеристики участвующих в процессах терморегуляции холодовых и тепловых рецепторов. При «нормальной» температуре рецепторы обоих типов могут быть одинаково активны, и их взаимно противоположные влияния в таком случае будут уравновешиваться. При положительном или отрицательном отклонении от заданного значения, связанном с преимущественным поступлением тепловых или холодовых сигналов соответственно, будут активироваться соответствующие регуляторные процессы. В этом случае «смещение заданного значения» будет связано с изменением функциональных характеристик терморецепторов. Функциональные характеристики (внутренних) терморецепторов, как было показано, изменяются при экспериментально вызванной лихорадке и под действием прогестерона (см. также колебания температуры во время менструального цикла, рис. 25.6). Однако в некоторых других условиях изменения порогового уровня нельзя объяснить (во всяком случае, полностью) изменениями функций рецепторов. Поэтому было высказано предположение, что некоторые клетки играют роль «референтных» нейронов (нейронов сравнения), сигнал которых не зависит от температуры; когда сигнал такого референтного нейрона вызывает постсинаптическое торможение нейрона, получающего сигнал от терморецепторов, температурный сигнал уменьшается на определенную величину. Таким образом, активность референтного нейрона (зависящая от нетемпературных факторов) могла бы служить для поддержания постоянного порогового уровня. Однако таких референтных нейронов обнаружено не было. Вместе с тем установлено, что сдвиг температурного порога дрожи при адаптации к холоду (см. с. 683) связан с типичными изменениями **функциональных характеристик нетермочувствительных вставочных нейронов** в нижних отделах ствола головного мозга (см. ЯШ и ОПТП на рис. 25.12). Область под голубым пятном составляет ту часть норадренергической системы (вентральный норадренергический пучок), которая при активации электричеством инициирует повышение температурного порога дрожи [28, 30]. Поэтому в настоящее время считается, что пороговый уровень и, следовательно, **заданное значение для терморегулирующей системы** определяются модифицируемыми свойствами температурочувствительных структур, а также нетермочувствительными вставочными нейронами терморегуляторной системы [1, 5, 16, 28, 30].

Изменение порогового уровня может быть вызвано изменением **соотношения концентраций Ca^{2+}/Na^{+} в мозгу** [6]. Однако еще не установлено, происходят ли в нормальных физиологических условиях настолько сильные изменения соотношения концентраций Ca^{2+}/Na^{+}, чтобы возник указанный эффект.

25.5. Онтогенетические и адаптивные изменения терморегуляции

Терморегуляция у новорожденных

Новорожденные особи млекопитающих разных видов (суслика, хомяка) неспособны к терморегуляторной выработке тепла сразу после рождения; интенсивность обменных процессов у них изменяется в зависимости от температуры так же, как у пойкилотермных животных (см. рис. 25.1). Лишь через несколько недель после появления на свет соответствующие эффекторные механизмы этих новорожденных начинают реагировать на температурные стимулы. У других видов (см. рис. 25.3), включая человека (рис. 25.14), **все терморегуляторные реакции** (усиленный термогенез, вазомоторные реакции, выделение пота, поведенческие реакции) **могут включаться сразу после рождения**; это относится даже к недоношенным младенцам, вес которых при рождении составляет около 1000 г [26]. Широко распространено мнение о том, что новорожденные и недоношенные младенцы имеют свойства пойки-

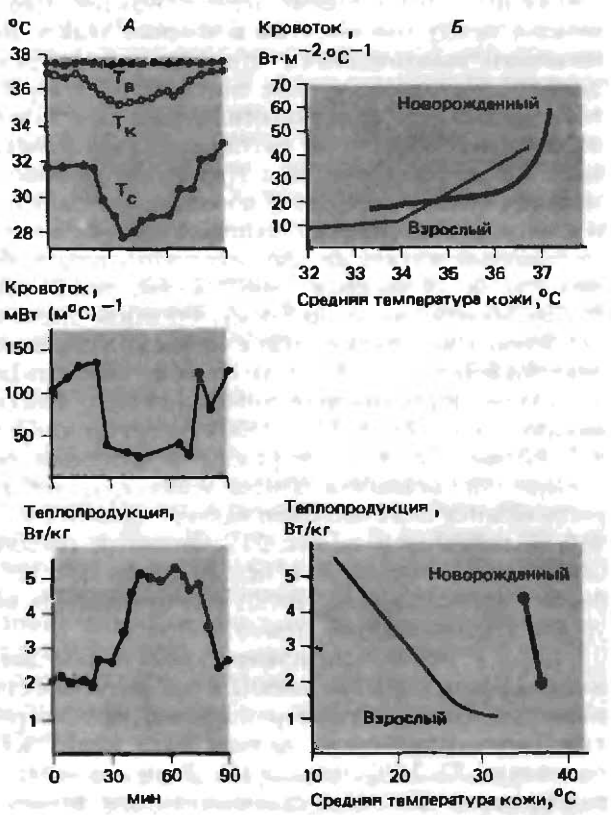

Рис. 25.14. *А.* Связанные с терморегуляцией изменения кожного кровотока (измеренные как изменения теплопроводности, $\Delta\lambda$) и интенсивности обмена веществ у новорожденного ребенка в условиях холодового стресса (температура окружающей среды $T_с$ снижена до 28 °C). Видно, что терморегуляторные реакции возникают сразу, как только средняя температура кожи $T_к$ начинает снижаться. Внутренняя температура (ректальная) $T_в$ сохраняется постоянной. *Б.* Суммарный периферический кровоток (измеренный как *теплопроводность*; см. с. 671) и теплопродукция как функция средней кожной температуры. Следует отметить, что терморегуляторная теплопродукция и сужение сосудов у новорожденных возникают при более высокой кожной температуре, чем у взрослых (по [26] с изменениями)

лотермных организмов, поскольку у них еще не вполне развиты определенные структуры мозга, ответственные за терморегуляцию. Это неверное представление могло возникнуть в связи с тем, что у новорожденных детей, как правило, термогенез обеспечивается не за счет механизма дрожи, а другим путем (с. 666), так что его можно обнаружить только с помощью специальных методов. Выработка тепла у младенцев может повышаться без участия механизма дрожи на 100–200% по сравнению с ее уровнем в условиях покоя (рис. 25.3). Только в случае предельного холодового стресса этот механизм термогенеза дополняется дрожью.

Малые размеры новорожденного ребенка неблагоприятны с точки зрения терморегуляции. **Соотношение между поверхностью и объемом тела у доношенного новорожденного** примерно в три раза превышает соответствующее соотношение у взрослого. Кроме того, поверхностный слой тела имеет небольшую толщину и изолирующая прослойка жира весьма тонка. В связи с этим даже при максимальном сужении сосудов у новорожденного перенос тепла из организма во внешнюю среду не может уменьшиться в такой степени, как у взрослого человека (см. более высокая *проводимость*, рис. 25.14). Чтобы обойти такую проблему, организм должен увеличивать выработку тепла в случае доношенного новорожденного в 4–5 раз на единицу массы тела, а в случае недоношенного новорожденного (масса которого составляет 1000–1500 г) – соответственно в 1–10 раз. Сразу после рождения минимальное значение интенсивности обмена веществ, 1,7 Вт/кг, располагается ниже экспоненциальной кривой с n = = 0,75, показанной на рис. 25.2, однако в течение первых нескольких дней и недель жизни оно возрастает примерно до 2,7 Вт/кг, т. е. оказывается на уровне явно выше этой кривой.

Таким образом, **если температурный баланс должен поддерживаться при минимальной интенсивности обменных процессов у новорожденного, то температура окружающей среды должна быть выше, т. е. составлять 32–34 °С** (рис. 25.15). Если эта температура ниже указанной границы, то для поддержания в организме температурного равновесия требуется терморегуляторная выработка тепла. Это означает, что **нижняя граница термонейтральной зоны** (T_2 на рис. 25.15) **смещается в сторону более высокой температуры окружающей среды.** *Нижний предел регулируемого диапазона* (T_1 на рис. 25.15) также смещается в направлении более высоких температур: для доношенного новорожденного этот предел составляет примерно 23 С, а для обнаженного взрослого – примерно 0 °С. Однако в пределах **ограниченного контролируемого диапазона** температура тела у новорожденного регулируется так же точно, как и у взрослого, поскольку пороговые температуры для реакции сужения сосудов и для термогенеза «подстроены» в соответствии с размерами тела (рис. 25.14). У недоношенных новорожденных с уменьшением размеров тела значения T_1 и T_2 (рис. 25.15) смещаются в сторону более высоких температур и сближаются между собой. Следовательно, у очень маленьких недоношенных новорожденных младенцев терморегуляция неэффективна; до тех пор пока они не прибавят достаточно в весе, их следует держать в термостатируемых боксах (инкубаторах).

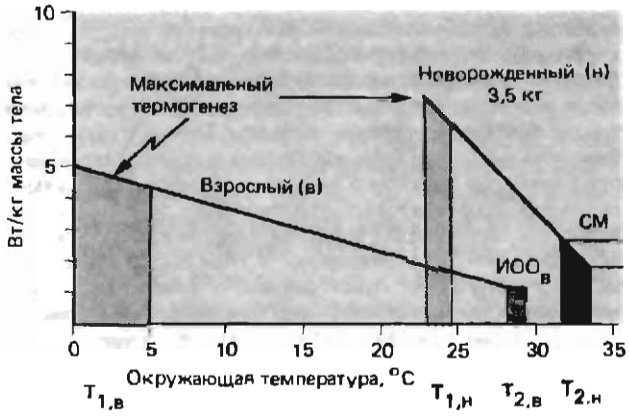

Рис. 25.15. Термогенез как функция температуры окружающей среды у новорожденных и у взрослых. Окончание каждой кривой соответствует границе термонейтральной зоны (T_2), которая в случае новорожденных сдвинута в сторону более высоких температур в связи с относительно низкой стандартной интенсивностью метаболизма (СМ). СМ – минимальная интенсивность метаболизма, измеренная в особых стандартных условиях для новорожденных, аналогичных, но не идентичных условиям регистрации интенсивности основного обмена (ИОО) у взрослых. По мере того как СМ возрастает в течение первой недели жизни, $T_{2,н}$ сдвигается влево. Нижняя граница регулируемого диапазона (T_1) определяется максимальной интенсивностью теплопродукции и равна примерно 23 °С для новорожденных и 0–5 С для взрослых. Схема основана на данных из [26]. Теплоотдача путем испарения в этой схеме не учтена

Продолжительная адаптация к условиям окружающей среды

Регуляторные механизмы – термогенез, сосудодвигательные реакции, потоотделение – всегда готовы к действию и могут включиться в течение секунд или минут после наступления температурного стресса. Кроме них существуют другие механизмы, обеспечивающие *продолжительную адаптацию* к климатическим изменениям в окружающей среде.

Соответствующие процессы, называемые также **физиологической адаптацией** или **акклиматизацией**, основаны на таких модификациях органов и функ-

циональных систем, которые развиваются только под влиянием продолжительных (в течение дней, недель или месяцев) постоянных или повторяющихся температурных стрессов [5, 36].

Тепловая адаптация. Способность людей адаптироваться к теплу играет решающую роль для выживания в условиях тропиков и пустыни, а также для выполнения тяжелой работы при высокой температуре на производстве. Наиболее важный сдвиг, возникающий в ходе тепловой адаптации,– это изменение интенсивности потоотделения, которая может возрастать в два раза и у хорошо тренированных людей составлять 1–2 л/ч. Кроме этого, выделение пота начинается при более низкой средней кожной и внутренней температурах; следовательно, снижается температурный порог активации регуляторных механизмов, за счет чего **уменьшается нагрузочная ошибка** (см. с. 680). Благодаря этим изменениям уменьшается средняя температура тела при данной тепловой или рабочей нагрузке, что служит защитой от *чрезмерного учащения сердцебиения* и *увеличения периферического кровотока*, т. е. от **теплового удара**. Адаптация связана также со значительным уменьшением **содержания ионов в поту**, благодаря чему уменьшается вероятность *шока вследствие потери ионов* [7, 11].

При сильной тепловой нагрузке **объем плазмы крови и концентрация гемоглобина** снижаются, что приводит к уменьшению венозного притока и объема крови, выбрасываемого сердцем при сокращении. В ходе тепловой адаптации эти неблагоприятные изменения в кровеносной системе нейтрализуются путем **увеличения объема плазмы и содержания в ней белков** [50].

При длительной тепловой нагрузке, особенно в жарком климате, после периода интенсивного потоотделения скорость последнего уменьшается (**гидромиоз**). В основе этого явления лежат до сих пор недостаточно выясненные периферические механизмы; оно может рассматриваться как защитное, поскольку предотвращает неэкономичное выделение пота (ведь только испарение пота оказывает охлаждающее действие).

Одно из основных адаптационных изменений в противоположность общепринятому представлению состоит в том, что по мере развития тепловой адаптации чувство жажды при данном уровне потерь воды с потом усиливается. Частично это связано с более низким содержанием ионов в поту (об осморегуляции см. с. 820 и далее). Усиление жажды необходимо для поддержания водного баланса; если потери воды не восполняются, может наступить летальная гипертермия.

Описанные выше приспособительные изменения вызываются кратковременными сильными тепловыми нагрузками. Другая форма приспособления существует у **жителей тропиков**, круглосуточно находящихся в условиях высокой температуры окружающей среды. Интенсивность реакции у них не столь высока, чтобы вызывать потоотделение. Температурный порог потоотделения *сдвинут в сторону более высокой температуры тела*, в результате чего они меньше потеют при ежедневной тепловой нагрузке [46]. Этот механизм назван **толерантной адаптацией** (см. толерантная холодовая адаптация).

Холодовая адаптация. Многие виды животных адаптируются к холоду очень просто – благодаря отрастанию меха у них усиливается **термоизоляция**. Другой распространенный способ холодовой адаптации, обнаруженный у мелких животных,– развитие **недрожательного термогенеза** и бурой жировой ткани (см. с. 666). Недрожательный термогенез можно считать экономичным механизмом выработки тепла; в то же время при дрожи ритмические движения усиливают циркуляцию воздуха вокруг тела, и благодаря этому увеличивается интенсивность конвективной теплоотдачи (уменьшение пограничного слоя; см. с. 672). У взрослого человека, подолгу находящегося на сильном морозе, не может отрасти волосяное покрытие или достаточно развиться недрожательный термогенез. Поэтому часто можно услышать мнение, что взрослые люди неспособны к какой-либо физиологической адаптации к холоду – они должны рассчитывать на **«поведенческую адаптацию»** (одежда и теплые жилища). При этом говорят, что человек – это «тропическое существо», способное выживать в умеренном или арктическом климате только благодаря элементам своей цивилизации. Однако в последнее время были получены новые данные на этот счет. В условиях продолжительного воздействия холода у людей развивается **толерантная адаптация**. Температурный порог дрожи и кривые соответствующих метаболических терморегуляторных реакций смещаются в сторону более низких значений температур (рис. 25.13), вследствие чего может возникать умеренная **гипотермия**.

Подобного рода толерантная адаптация впервые была отмечена у аборигенов Австралии; они могут провести целую ночь почти раздетыми при температуре воздуха, близкой к нулю, и при этом не испытывать дрожи [36]. Подобная способность хорошо развита также у корейских и японских женщин – искательниц жемчуга, ныряющих на глубину по нескольку часов в день при температуре воды около 10 °С.

В последнее время получены данные о том, что **температурный порог дрожи может быть сдвинут в сторону более низких значений** всего за несколько дней, если периодически подвергать испытуемых холодовому стрессу продолжительностью от 30 до 60 мин [27, 30]. При этом температурный порог механизмов, ответственных за выведение из организма излишков тепла (у людей – выделение

пота), остается неизменным, т. е. белая полоса на рис. 25.13 становится шире. Это *расширение межпороговой зоны* делает терморегуляцию более экономичной, что, однако, достигается за счет снижения ее точности [27, 30].

При длительном пребывании на холоде такая форма адаптации, по-видимому, непригодна. Действительно, у индейцев племени алакалуф (о-ва Западной Патагонии) выработался другой приспособительный механизм. У этих людей, постоянно подвергающихся воздействию холодного воздуха, дождя и снега, интенсивность основного обмена на 25–50% выше нормы [36]. Подобная **«метаболическая адаптация»** была обнаружена также у эскимосов.

Локальная адаптация. Если руки тепло одетого человека регулярно подвергаются воздействию холода, то болевые ощущения в руках уменьшаются. Эффект частично обусловлен тем, что холодовое расширение сосудов (см. выше) возникает при более высокой кожной температуре. Однако при этом действуют также и другие, еще не получившие своего объяснения механизмы, способствующие снижению болевых ощущений [10].

25.6. Патофизиология терморегуляции

Лихорадочное состояние

Считается, что лихорадочное состояние («жар») равнозначно **смещению «заданного значения»** температуры тела. Жар развивается в результате усиленной выработки тепла за счет дрожи и максимального сужения сосудов в периферических частях тела. В этом случае, следовательно, организм ведет себя так, как организм здорового человека при смещении реальной температуры тела ниже нормального заданного значения в условиях охлаждения. В период восстановления нормального состояния после лихорадки наблюдается прямо противоположный процесс: за счет потоотделения и расширения сосудов температура тела понижается точно так же, как у здорового человека, когда ему становится слишком жарко. Несмотря на продолжающийся жар, организм способен реагировать на изменения внешней температуры соответствующими регуляторными процессами – функция терморегуляторных эффекторов полностью сохраняется. Регулировка температуры, однако, осуществляется относительно ее повышенного уровня.

Патогенез лихорадочного состояния [9, 37]. Некоторые вызывающие лихорадочное состояние вещества экзогенного происхождения (**экзогенные пирогены**), такие, как *термостабильные* липополисахариды бактериальных мембран (эндотоксины), активируют гранулоциты и макрофаги ретикулоэндотелиальной системы для выработки *термолабильного* пептида, названного **эндогенным пирогеном** (ЭП). ЭП идентичен интерлейкину-1 (медиатору неспецифических иммунных реакций). Микроинъекция ЭП в некоторые участки гипоталамуса вызывает типичную лихорадочную реакцию; этого не происходит, когда ЭП инъецируют в какую-либо другую область головного мозга. ЭП запускает целую цепь процессов: активирует фосфолипазу A_2, превращающую фосфолипиды клеточных мембран в арахидоновую кислоту, из которой, в свою очередь, при участии циклооксигеназы образуются **простагландины**.

Один из простагландинов, *простагландин E* ($ПГЕ_2$), при инъекции в гипоталамус в следовых количествах вызывает пирогенный эффект. Взаимодействуя с термочувствительными и/или интегративными структурами гипоталамуса (см. вставочные нейроны, рис. 25.12), он вызывает сдвиг описанного выше заданного значения. В связи с этим следует отметить, что обычные жаропонижающие медицинские препараты (*антипиретики* типа ацетилсалициловой кислоты) ослабляют активность циклооксигеназы и, следовательно, образование простагландина. Однако есть основания полагать, что ПГЕ не единственный медиатор лихорадки, поскольку избирательные антагонисты ПГЕ не предотвращают пирогенную лихорадку. В настоящее время ведется поиск других медиаторов лихорадки. Неизвестно также, может ли ЭП проникать через гемато-энцефалический барьер. Если этот барьер непроницаем для ЭП, то вышеописанная цепь процессов должна происходить, по-видимому, вне ЦНС, и, следовательно, в мозг должно проникать производное арахидоновой кислоты.

Хорошо известно, что у **новорожденных** младенцев не всегда развивается *жар* при инфекционных заболеваниях [26, 37]; в экспериментальных условиях лихорадка может быть вызвана у них лишь особо высокими дозами эндотоксинов или ЭП [53]. Недавно было обнаружено, что у беременных животных (овцы, морские свинки) за несколько дней до родов наступает аналогичное состояние и в это время у них в плазме крови повышено содержание *аргининвазопрессина* (АВП; см. также антидиуретический гормон, с. 390). Дальнейшие исследования показали, что лихорадочное состояние может быть ослаблено воздействием АВП на область перегородки (структура, расположенная ростральнее гипоталамуса). Кроме того, было показано, что у новорожденных морских свинок и самок на поздней стадии беременности в нейронах *околожелудочкового ядра*, аксоны которых идут в область перегородки мозга, *активность АВП* повышена [58]. Однако в настоящее время еще нельзя сказать ничего определенного об антипиретическом действии АВП. Тем не менее эти факты представляют большой интерес в связи с нерешенным до сих пор вопросом о том, является ли повышенная температура вредным побочным эффектом иммунного ответа или же в какой-то степени благоприятна для борьбы с инфекцией [9].

Нарушение терморегуляции в условиях экстремальных температур

Гипертермия [7, 11]. При чрезмерных тепловых нагрузках, превышающих возможности механизмов теплоотдачи, задержка тепла в теле вызывает **гипертермию**. В этом случае повышение температуры тела переносится значительно тяжелее, чем во время лихорадки. При гипертермии все эффекторные процессы интенсифицируются до предела, тогда как в случае лихорадки этого не происходит. Однако в обоих случаях предельным является *кратковременное* повышение температуры тела до 42 °C (см. бег на марафонскую дистанцию, с. 670); некоторые индивиды при внешней тепловой нагрузке могли вынести без ущерба для здоровья повышение ректальной температуры до 43 °C и выше [7]. При **продолжительной гипертермии** с ректальной температурой выше 39,5–40 °C наступает тяжелое поражение головного мозга, быстро приводящее к смерти: развивается мозговой отек, гибнут нервные клетки, человек теряет ориентацию, появляется бред, возникают судороги. Этот синдром носит название **теплового удара.** Поражение мозга влияет на центральные терморегуляторные механизмы, в частности приводит к нарушению потоотделения, из-за чего состояние еще более ухудшается. Парадоксально, но мышцы при этом могут обнаруживать ритмическую активность, напоминающую дрожательную реакцию на холод [7].

Эти серьезные нарушения следует отличать от феномена **теплового обморока**, который проявляется при относительно легком перегревании организма. Часто он возникает в результате продолжительного неподвижного стояния человека на одном месте или внезапного прекращения какой-либо продолжительной работы. Люди с нарушениями ортостатической регуляции и тепловой адаптации особенно склонны к тепловому обмороку. Он сопровождается максимальным **расширением кровеносных сосудов** и резким снижением кровяного давления; *температура тела* в покое лишь немного выше нормы, но после физической нагрузки зарегистрированы значения между 38 и 39 °C (см. рис. 25.7) [11].

Злокачественная гипертермия. Тяжелая гипертермия, в отсутствие соответствующего вмешательства быстро приводящая к летальному исходу, может возникать при общем наркозе. Она развивается вследствие чрезмерного повышения интенсивности метаболизма и выработки тепла в скелетной мускулатуре, тонус которой сильно увеличивается. Лихорадочному состоянию предшествует резкое повышение концентрации ионов кальция в цитоплазме мышечных клеток. Предрасположенность к этому синдрому является врожденной [13].

Гипотермия. Когда механизмы, ответственные за предотвращение переохлаждения организма, оказываются перегруженными (в условиях продолжительного пребывания в среде с температурой ниже T_1; рис. 25.4), возникает гипотермия. Сначала в этих условиях процессы терморегуляции включаются на полную мощность, но с понижением температуры их интенсивность падает. При температуре тела около 26–28 °C может наступить смерть от **фибрилляции** сердца. Другие следствия острой гипотермии – дыхательный и метаболический ацидоз [45]. Если в лечебных целях необходимо создать **«индуцированную гипотермию»**(см. с. 666), то терморегуляторные механизмы должны быть выключены либо с помощью наркоза (см. рис. 25.1), либо с помощью специфических подавляющих препаратов.

Гипотермия в этом смысле отличается от реакции, обнаруживаемой **при старении**. У некоторых пожилых людей внутренняя температура тела может поддерживаться на уровне 35 °C и даже ниже без включения механизма дрожи. Система контроля температурного режима организма переориентирована у них на более низкий уровень; при этом в других отношениях она продолжает функционировать нормально. До некоторой степени это феномен, прямо противоположный лихорадке [31].

Параплегия

На терморегуляцию может влиять перерыв спинного мозга, поскольку в этом случае, во-первых, прекращается поступление нисходящих сигналов, которые оказывают регулирующее действие на периферическую вегетативную нервную систему, а также на моторную систему, и, во-вторых, прерываются восходящие пути, по которым температурная информация поступает в интегративные структуры ствола головного мозга. Воздействием ниже места перерыва, блокирующего нисходящие сигналы, уже нельзя вызвать потоотделение, сужение сосудов и дрожь. У людей с травмами спинного мозга при экстремально высокой температуре в результате действия спинальных рефлексов могут развиваться потоотделение и сужение сосудов, но рефлекторной дрожи в ответ на охлаждение ниже места травмы никогда не наблюдалось. Вследствие нарушения терморегуляции у таких больных при тепловых нагрузках обнаруживались большие отклонения температуры тела от заданного значения [1, 5].

25.7. Литература

Учебники и руководства

1. *Bright J.* Temperature Regulation in Mammals and Other Vertebrates. Amsterdam-London. North Holland Publ. New York. Elsevier Publ., 1973.

2. *Clark R. P., Edholm O. G.* Man and His Thermal Environment. London. Edward Arnold Ltd., 1985.
3. *Fanger P. O.* Thermal Comfort. Analysis and Applications in Environmental Engineering. New York. McGraw Hill Book Co., 1972.
4. *Hardy J. D., Gagge P. A., Stolwijk J. A. J.* (eds.). Physiological and Bihavioral Temperature Regulation. Springfield, Ill. Ch. C. Thomas, 1970.
5. *Hensel H., Brück K., Raths P.* Homeothermic Organisms. pp. 503–761. In: Temperature and Life (*H. Precht, J. Christophersen, H. Hensel, W. Larcher*, ed.). Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1973.
6. *Hensel H.* Thermoreception and Temperature Regulation. London Academic Press, 1981.
7. *Khogali M., Hales J. R. S.* Heat Stroke and Temperature Regulation. Sidney-New York. Academic Press, 1983.
8. *Kleiber M.* The Fire of Life. New York-London. John Wiley and Sons, 1961.
9. *Kluger M. J.* Fever, Its Biology, Evolution and Function. New Jersey. Princeton University Press, 1979.
10. *LeBlanc J.* Man in the Gold. Springfield, Ill. Ch. C. Thomas, 1975.
11. *Leithead C. S., Lind A. R.* Heat Stress and Heat Disorders. London. Cassel & Company Ltd., 1964.
12. *Lindberg O.* (ed.). Brown Adipose Tissue. New York. Amer. Elsevier Publ., 1970.
13. *Milton A. S.* Pyretics and Antipyretics. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1982.
14. *Monteith J. L., Mount L. E.* (eds.). Heat Loss from Animals and Man. London. Butterworths, 1974.
15. *Sinclair J. S.* (ed.). Temperature Regulation and Energy Metabolism in the Newborn. New York-San Francisco-London. Grune & Stratton, 1978.
16. *Werner J.* Regelung der menschlichen Körpertemperatur. Berlin-New York. Walter de Gruyter, 1984.
17. *Whittow G. C.* Comparative Physiology of Thermoregulation. Vol. I–III. New York-London, Academic Press, 1971.

Оригинальные статьи и обзоры

18. *Aschoff H.* Circadian rhythm of activity and of body temperature. pp. 905–919. In: see Ref. 4.
19. *Aschoff J., Wever R.* Kern und Schale in Wärmehaushalt des Menschen. Naturwissenschaften, **45**, 477 (1958).
20. *Baldino F., Geller H. M.* Electrophysiological analysis of neuronal thermosensitivity in rat–preoptic and hypothalamic tissue cultures. J. Physiol. (London), **327**, 173 (1982).
21. *Behmann F. W., Bontke E.* Die Regelung der Wärmebildung bei künstlichen Hypothermie. I. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Narkosetiefe. Pflügers Arch. ges. Physiol., **266**, 408 (1957/58).
22. *Benzinger T. H.* Heat regulation: Homeostasis of central temperature in man. Physiol. Rev., **49**, 671 (1969).
23. *Bleichert A., Behling K., Kitzing J., Scarperi M., Scarperi S.* Antriebe und effektorische Massnahmes der Thermoregulation bei Ruhe und während körperlicher Arbeit. IV. Ein analoges Modell der Thermoregulation bei Ruhe und Arbeit. Int. Z. angew Physiol., **30**, 193 (1972).
24. *Brengelmann G. L., Freund P. R., Rowell L. B., Olerud J. E., Kraning K. K.* Absence of active cutaneous vasodilation associated with congenital absence of sweat glands in humans. Am. J. Physiol., **240**, H 571 (1981).
25. *Brown A. C., Brengelmann G. L.* The temperature regulation control system. pp. 684–702. In: see Ref. 4.
26. *Brück K.* Heat production and temperature regulation. pp. 455–498. In: Perinatal Physiology (V. Stave, ed.). New York. Plenum Publ. Corp., 1978.
27. *Brück K.* Basic mechanisms in long-term thermal adaptation. In: Advances in Physiological Sciences Vol. 34, Contributions to Thermal Physiology. pp. 263 273, *Z. Szelényi, M. Székely*, eds., Oxford-New York. Pergamon Press, 1981.
28. *Brück K., Hinckel P.* Thermoafferent system and their adaptive modifications. Pharmac. Ther., **17**, 357–381 (1982).
29. *Brück K., Wünnenberg W.* Meshed control of two effector system: Non-shivering and shivering thermogenesis. pp. 562–580. In: see Ref. 4.
30. *Brück K., Zeisberger E.* Adaptive changes in thermoregulation and their neuropharmalogical basis. Pharmac. Ther., **35**, 163–215 (1987).
31. *Cooper K. E.* Studies of the human central warm receptor. pp. 224–230. In: see Ref. 4.
32. *Cooper K. E., Kasting N. W., Lederis K., Veale W. L.* Evidence supporting a role for endogenous vasopressin in natural suppression of fever in the sheep. J. Physiol. (London), **295**, 33 (1979).
33. *Dubois E. F.* The Mechanism of Heat Loss and Temperature Regulation. Stanford, Calif. Stanford Univ. Press, 1937.
34. *Gagge A. P., Nishi Y.* Physical indices of the thermal environment. *Ashrae J.*, January 1976. pp. 47–51.
35. *Gilbert T. M., Blatteis C. M.* Hypothalamic thermoregulation pathmays in the rat. J. appl. Physiol., **43**, 770 (1977).
36. *Hammel H. T.* Terrestrial animals on cold: recent studies of primitive man. In: Handbook of Physiology, Sect. 4. Adaptation to the Environment, p.. 413–434. Washington. Amer. Physiol. Soc., 1964.
37. *Hellon R., Townsend Y.* Mechanisms of fever. Pharmac. Ther., **19**, 211–244 (1983).
38. *Ivanov K., Konstantinov V., Danilova N.* Thermoreceptor localization in the deep and surface skin layers. J. therm. Biol., **7**, 75 (1982).
39. *Jessen C.* Thermal efferents in the control of body temperature. Pharmac. Ther., **28**, 107–134 (1985).
40. *Kelso S. R., Boulant J. A.* Effect of synaptic blockade on thermosensitive neurons in hypothalamic tissue. Am J. Physiol., **243**, R480 (1982).
41. *Maron M. B., Wagner J. A., Horvath S. M.* Thermoregulatory responses during competitive marathon running. J. appl. Physiol., **42**, 909 (1977).
42. *Nadel E. R., Bullard R. W., Stolwijk J. A. J.* Importance of skin temperature in the regulation of sweating. J. appl. Physiol., **31**, 80 (1971).
43. *Nakayama T., Hammel H. T., Hardy J. D., Eisenman J. S.* Thermal stimulation of electrical activity of single units of the preoptic region. Am. J. Physiol., **204**, 1122 (1963).
44. *Nicholls D. G., Locke R. M.* Thermogenic mechanisms in brown fat. Physiol. Rev., **64**, 1–64 (1984).
45. *Paton B. C.* Accidental Hypothemia. Pharmac. Ther., **22**, 331–377 (1985).
46. *Raynaud J., Martineaud J. P., Durand J.* Heat adaptation in the tropics. In: *Hildenbrandt G., Hensel H.* (eds.). Biological Adaptation. pp. 148–165. Stuttgart-New York. Georg Thieme, 1982.
47. *Roddie I. C.* Circulation to skin and adipose tissue. pp. 285–318. In: Handbook of Physiol., Sect. 2. The Cardiovascular System, Vol. 3. Peripheral Circulation, part 1, *J. T. Shepherd, F. M. Abboud.* eds. Am. Physiol. Soc. Bethesda, M. D. (1983).
48. *Scarperi M., Scarperi S., Behling K., Bleichert A., Kitzing J.* Antriebe und effektorische Massnahmen der Thermoregulation bei Ruhe und während körperlicher Arbeit. Int. Z. angew. Physiol., **30**, 186 (1972).
49. *Schmidt T. H.* Thermoregulatorische Grösse in Abhängigkeit von Tageszeit und Menstruationscyclus. Inaugural-Dissertation (MPI für Verhaltensforschung Erling-Andechs). Munchen, 1972.
50. *Senay L. C., Mitchell D., Wyndham C. H.* Acclimatization

on a hot humid environment: body fluid adjustment. J. appl. Physiol., **40**, 786 (1976).
51. *Simon E., Pierau F. K., Taylor D. C. M.* Central and peripheral thermal control of effectors in homeothermic temperature regulation. Physiol. Rev., **66**, 235–300, 1986.
52. *Smith R. M., Hanna J. M.* Skinfolds and resting heat loss in cold air and water. Temperature equivalence. J. appl. Physiol., **39**, 93 (1975).
53. *Székely M., Szelényi Z.* The pathophysiology of fever in the neonate. pp. 479–528. In: see. Ref. 4.
54. *Thauer R., Simon E.* Spinal cord and temperature regulation, pp. 22–49. In: Advances in Climatic Physiology (*S. Itho, K. Ogata, H. Yoshimura*, eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokyo. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1972.
55. *Wenger C. B., Roberts M. F., Nadel E. R., Stolwijk J. A. J.* Thermoregulatory control of finger blood flow. J. appl. Physiol., **38**, 78 (1975).
56. *Wünnenberg W., Brück K.* Studies on the ascending pathways from the thermosensitive region of the spinal cord. Pflügers Arch. ges. Physiol., **321**, 233 (1970).
57. *Wünnenberg W., Hardy J. D.* Response of single units of the posterior hypothalamus to thermal stimulation. J. appl. Physiol., **33**, 547 (1972).
58. *Zeisberger E., Merker G., Blähser S.* Fever response in the guinea pig before and after parturition. Brain Res., **212**, 379 (1981).

Глава 26
ФИЗИОЛОГИЯ ТРУДА

Х.-Ф. Ульмер

26.1. Основные положения физиологии труда

Изучение функций организма при работе и спортивных нагрузках представляет собой область прикладной физиологии, тесно связанную с экологической физиологией и не ограниченную лишь анализом возникающих в ходе трудовой или спортивной деятельности физических рабочих нагрузок и их влияния на человека.

Когда-то тяжелый физический труд был неотъемлемой частью жизни, однако большинство современных рабочих выполняют задачи, требующие *оценки ситуации, быстрого восприятия и переработки информации*, а также *способности вырабатывать планы и принимать решения* (например, на сборочных линиях, контрольных участках и испытательных станциях). Исследователь, занимающийся физиологией труда, должен уделять все больше внимания этим психологическим аспектам – даже в области спорта, хотя здесь обычно решающее значение имеет физическое усилие – от очень большого до крайнего.

Когда рабочая нагрузка, независимо от ее природы, слишком тяжела, организм перенапрягается и происходит ухудшение здоровья. Понятие здоровья определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) следующим образом: *состояние полного физического, психического* и *социального благополучия, для которого недостаточно лишь отсутствия заболевания и слабости.*

Невозможно установить гуманные условия труда, не зная основ физиологии труда. Таким образом, соответствующие специалисты занимаются изучением *взаимосвязи между человеком и его рабочим местом* (включая спортивную площадку), привлекая для этого почти все области физиологии. Только при таком подходе можно разработать рекомендации, облегчающие *приспособление условий труда* или машины *к рабочему* или, напротив, *адаптацию рабочего* к условиям труда (посредством отбора по тестам пригодности или путем обучения). В этом смысле физиологию труда можно рассматривать как науку об оптимизации, направленной на благополучие человека. В странах третьего мира некоторые взгляды и стандарты, конечно, отличаются от тех, что приняты в промышленно развитых странах.

В настоящей главе основное внимание намеренно уделено физиологическим *эффектам*, связанным с работой. Физиологические *взаимосвязи* обсуждаются в главах, посвященных различным функциональным системам; к этим главам читателю и следует обращаться по мере необходимости.

Нагрузка, работа и напряжение

Терминология. Нагрузка – это внешняя задача, параметры которой не зависят от человека, выполняющего работу. В то же время **работа** – активность, проявляемая как реакция на нагрузку, – зависит от индивидуальных особенностей человека (рис. 26.1). **Напряжение**, которое испытывает организм при выполнении определенной работы, отражается в изменении различных физиологических функций. Все эти три величины можно измерить.

Виды нагрузки. Различают *нервно-психическую* и *физическую* нагрузки. В последнем случае нагрузку обычно можно точно охарактеризовать физическими величинами, однако нервно-психической нагрузке часто можно дать лишь словесное описание. Некоторые реакции на нервно-психические нагрузки обсуждаются на с. 697.

Факторы, определяющие напряжение. Степень перестройки физиологических функций, необходимой для того, чтобы организм справился с данной нагрузкой, зависит в основном от двух факторов – работоспособности и эффективности деятельности. *Работоспособность* – это способность реагировать на нагрузку и выполнять, таким образом, определенную работу. Работоспособность зависит от *состояния здоровья, тренированности*, а также от способности к данной работе (*«таланта»*, см. с. 705). На нее оказывают влияние в каждом отдельном случае окружающая среда (например, климат, время суток, шум) и общее состояние умственной активности и эмоциональной сферы.

Коэффициент полезного действия – это мера по-

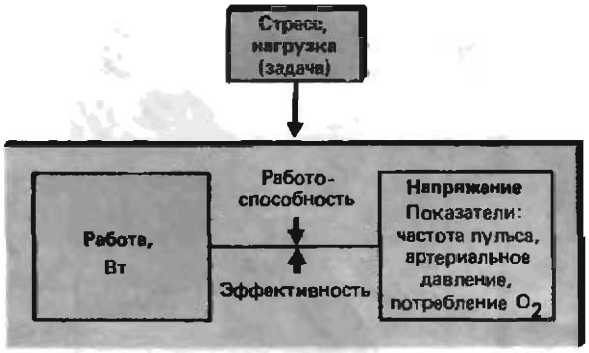

Рис. 26.1. Схема, иллюстрирующая понятие нагрузка – напряжение для случая динамической работы. Нагрузка представляет собой задание, которое требуется выполнить; напряжение, испытываемое при этом человеком, зависит от его работоспособности и коэффициента полезного действия

лезной отдачи от затраченного усилия; для данной работы нагрузка на человека тем выше, чем ниже его работоспособность и коэффициент полезного действия, и наоборот.

Типы работы

В зависимости от характера нагрузки выполняемая работа может быть также *физической* или *умственной*, хотя, даже основываясь на показателях напряжения, часто трудно разграничить эти две разновидности. Физическую работу, подобно физическим нагрузкам, можно выразить в физических величинах. Умственную же и эмоциональную работу, например в художественном творчестве или научном исследовании, часто нельзя измерить.

Физическая работа. Динамическая работа выполняется тогда, когда в физическом смысле происходит преодоление сопротивления на определенном расстоянии. В этом случае (например, при езде на велосипеде, подъеме на лестницу или в гору) работа может быть выражена в физических единицах (1 Вт = 1 Дж/с = 1 Нм/с). При положительной динамической работе мускулатура действует как «двигатель», а при отрицательной динамической работе она играет роль «тормоза» (например, при спуске с горы). **Статическая работа** производится при *изометрическом мышечном сокращении*. Так как при этом не преодолевается никакое расстояние, в физическом смысле это не работа; тем не менее организм реагирует на нагрузку *физиологическим напряжением*. Проделанная работа в этом случае измеряется как *произведение* силы и времени.

Умственная работа включает *мыслительный* и *эмоциональный* компоненты. **Мыслительный** компонент преобладает, когда работа требует в первую очередь использования интеллектуальных способностей: примерами могут служить задачи, требующие обдумывания и концентрации внимания либо обнаружения и обработки сигналов (при слежении за предметами или событиями – контроле качества продукции или вождении автомобиля). Умственная работа, в которой преобладают **эмоциональные** компоненты, связана с конкретными реакциями вегетативной нервной системы и выражается в настроении человека (ощущениях радости, гнева, печали).

Другие виды работы. Для *сенсомоторной деятельности* характерна не тяжелая мышечная работа, а определенный навык и сноровка, как например при хирургических операциях или сборке машин. Задачи, с которыми приходится сталкиваться в каждодневной трудовой деятельности, часто требуют выполнения различных видов работы в *комбинации*; при их изучении можно выделить отдельные элементы на основе представленной выше классификации. Задачи, обусловленные влияниями внешней среды, рассматриваются ниже, начиная со с. 711.

Эргометрия

Эргометрия – это способ определения физической работоспособности, в частности *эргометрической работоспособности*. Измерение производят при воздействии на человека определенной нагрузки в ходе выполнения работы, причем в некоторых случаях осуществляют непрерывную регистрацию реакции напряжения. В наиболее простом случае испытуемый *приседает* или *поднимается на ступеньку*. Связанная с этим *динамическая работа* зависит от массы тела и того расстояния, на которое оно перемещается. Коэффициент полезного действия существенно зависит от того, как производится движение, поэтому сравнивать физиологические реакции напряжения сложно. **Эргометры** дают возможность поддерживать коэффициент полезного действия на относительно постоянном уровне во время выполнения работы; как описано ниже, они бывают двух основных видов [16, 18].

Велоэргометры. Колесо стационарного велосипеда с определенной массой вращается, преодолевая известную силу торможения (оказываемого фрикционным поясом, динамомашиной или тормозом на вихревых токах). Чем выше частота вращения (обороты/мин, об/мин) и чем больше сила торможения (f), тем бóльшая работа выполняется. Таким образом, работа (p) выражается формулой $p \approx$ об/мин · f. На многих эргометрах работа регистрируется автоматически; точность этих регистрирующих приборов следует проверять каждые два года.

Тредбан-эргометры (рис. 26.2). Если человек, стремясь сохранить положение своего тела, шагает по наклонной бегущей дорожке, центр тяжести его тела постоянно поднимается на такую же величину, на которую его опускает дорожка (в зависимости от скорости ее движения и наклона). Следовательно, эти две переменные (так же как при восхождении на гору) определяют проделанную работу.

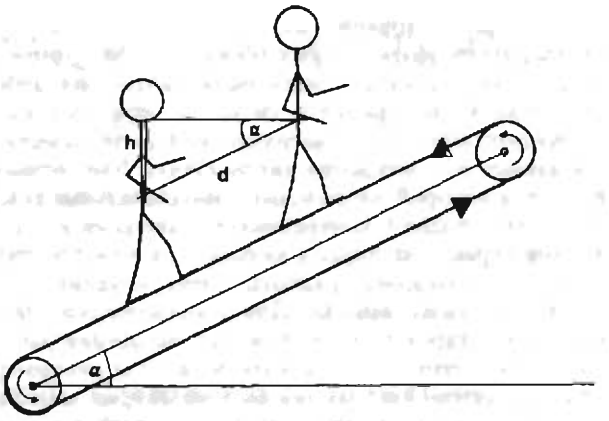

Рис. 26.2. Тредбан-эргометр. В зависимости от скорости движения ленты положение центра тяжести тела перемещается на расстояние d за время t, снижаясь на величину h. Для поддержания высоты h на постоянном уровне человек должен переступать достаточно быстро, с тем чтобы масса его тела W поднималась на высоту, равную $d \cdot \sin\alpha$. Работа P при этом равна $P = W \cdot d \cdot \sin\alpha \cdot t^{-1}$.

Подобно велоэргометру, этот аппарат позволяет производить работу с коэффициентом полезного действия, равным 20–25%.

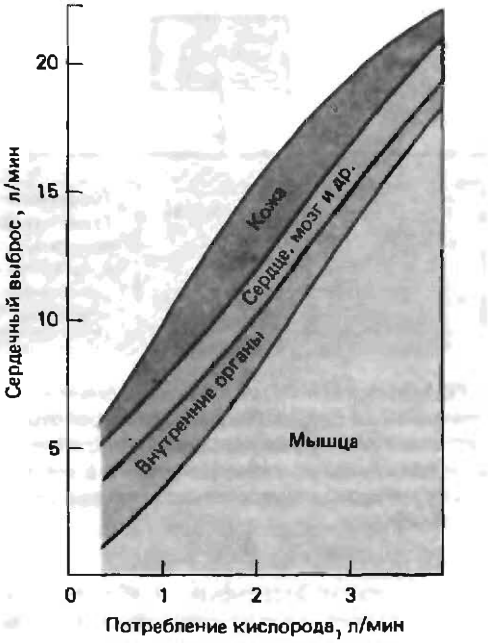

Рис. 26.3. Изменения скорости кровотока в различных системах органов при динамической работе с участием крупных групп мышц в нормальных климатических условиях (по [44])

26.2. Адаптация к физическим нагрузкам

Физическая активность вызывает немедленные реакции различных систем органов, включая мышечную, сердечно-сосудистую и дыхательную. Эти *быстрые адаптационные сдвиги* отличаются от адаптации, развивающейся в течение более или менее длительного срока, например в результате тренировок (см. с. 705). Величина быстрых реакций служит, как правило, непосредственной мерой напряжения.

Интраиндивидуальные и межиндивидуальные различия. Данная работа может требовать у одного и того же человека той или иной физиологической адаптации в зависимости, например, от времени суток или температуры окружающей среды; такие различия называются интраиндивидуальными. Внутри группы индивидов могут отмечаться и существенные межиндивидуальные различия.

Кровоток и обмен веществ в мускулатуре во время динамической работы

Кровоток в мышцах. В покое кровоток в мышце составляет 20–40 мл·мин$^{-1}$·кг$^{-1}$. При экстремальных физических нагрузках эта величина существенно возрастает (рис. 26.3), достигая максимума, равного 1,3 л·мин$^{-1}$·кг$^{-1}$ у нетренированных лиц и 1,8 л·мин$^{-1}$·кг$^{-1}$ у лиц, тренированных на выносливость. Кровоток усиливается не мгновенно с началом работы, а постепенно, в течение не менее 20–30 с; этого времени достаточно, чтобы обеспечить кровоток, необходимый для выполнения легкой работы. При тяжелой динамической работе, однако, потребность в кислороде не может быть полностью удовлетворена, поэтому возрастает доля энергии, получаемой за счет анаэробного метаболизма.

Обмен веществ в мышце. При *легкой* работе получение энергии происходит по анаэробному пути только в течение короткого переходного периода после начала работы; в дальнейшем метаболизм осуществляется полностью за счет *аэробных* реакций (рис. 26.4) с использованием в качестве субстратов глюкозы, а также жирных кислот и глицерола [11, 12]. В отличие от этого во время *тяжелой* работы получение энергии частично обеспечивается *анаэробными процессами*. Сдвиг в сторону анаэробного метаболизма (приводящего к образованию молочной кислоты) происходит в основном из-за недостаточности артериального кровотока в мышце, или артериальной гипоксии. Кроме этих «узких мест» в процессах энергообеспечения и тех, что временно возникают сразу же после начала работы (рис. 26.4), при экстремальных нагрузках образуются «узкие места», связанные с активностью ферментов на различных этапах метаболизма. При накоплении большого количества молочной кислоты наступает мышечное утомление (см. с. 84 и 695).

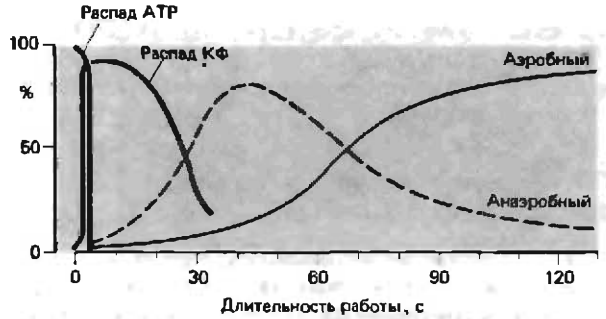

Рис. 26.4. Участие различных субстратов в общем обеспечении мышцы энергией в начале легкой работы. По оси ординат – % потребленной общей энергии. В первые секунды почти вся энергия обеспечивается аденозинтрифосфатом (АТР); следующим источником служит креатинфосфат (КФ). Анаэробный процесс – гликолиз – достигает максимума приблизительно через 45 с, тогда как за счет окислительных реакций мышца не может получить основную часть энергии ранее чем через 2 мин (по [11])

После начала работы требуется некоторое время для увеличения интенсивности аэробных энергетических процессов в мышце. В этот период дефицит энергии компенсируется за счет легкодоступных **анаэробных энергетических резервов** (АТФ и креатинфосфата). Количество макроэргических фосфатов невелико по сравнению с запасами гликогена (табл. 26.1), однако они незаменимы как в течение указанного периода, так и для обеспечения энергией при кратковременных перегрузках во время выполнения работы [12].

Таблица 26.1. Энергетические резервы человека при массе тела 75 кг, кДж (по [1])

АТФ	4	Гликоген	4600
Креатинфосфат	15	Жиры	300 000

Показатели работы сердечно-сосудистой системы во время динамической работы

Во время динамической работы происходят существенные адаптационные сдвиги в работе сердечно-сосудистой системы (с. 551). Сердечный выброс и кровоток в работающей мышце возрастают, так что кровоснабжение более полно удовлетворяет повышенную потребность в кислороде, а образующееся в мышце тепло отводится в те участки организма, где происходит теплоотдача.

Частота сокращений сердца. Во время легкой работы с постоянной *нагрузкой* частота сокращений сердца возрастает в течение первых 5–10 мин и достигает *постоянного уровня*; это *стационарное состояние* сохраняется до завершения работы даже в течение нескольких часов (рис. 26.5). Чем больше напряжение, тем выше уровень плато. Во время тяжелой работы, выполняемой с постоянным усилием, такое стабильное состояние не достигается; частота сокращений сердца *увеличивается по мере утомления* до максимума, величина которого неодинакова у отдельных лиц (*подъем, обусловленный утомлением*). Различие в характере изменений сердечной деятельности при легкой и тяжелой работе продемонстрировано в опытах, длительность которых доходила до 8 ч [19]. Таким образом, по изменениям частоты сокращений сердца можно различить две формы работы:

1) легкая, неутомительная работа – с достижением стационарного состояния и

2) тяжелая, вызывающая утомление работа – с подъемом, обусловленным утомлением.

Даже после завершения работы частота сердечных сокращений изменяется в зависимости от имевшего место напряжения (рис. 26.5). После легкой работы она возвращается к первоначальному уровню в течение 3–5 мин; после тяжелой работы **период восстановления** значительно дольше – при чрезвычайно тяжелых нагрузках он достигает нескольких часов. Другим критерием может служить общее число пульсовых ударов свыше базального уровня (начальной частоты пульса) в течение периода восстановления (**пульсовая сумма восстановления** на рис. 26.5); этот показатель служит мерой мышечного утомления и, следовательно, отражает нагрузку, потребовавшуюся для выполнения предшествующей работы.

Частота сокращений сердца и частота пульса.

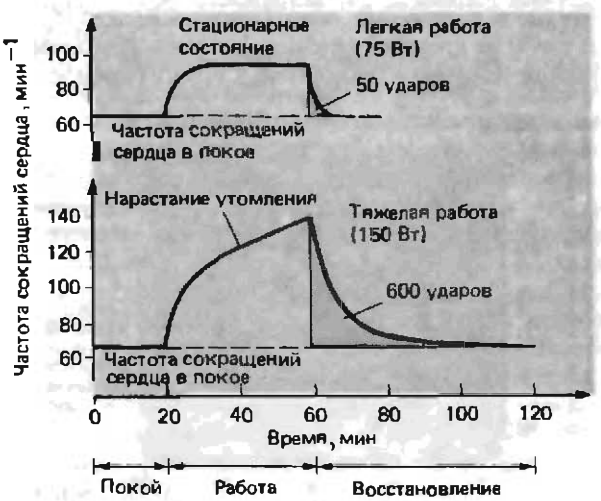

Рис. 26.5. Изменение частоты сокращений сердца у лиц со средней работоспособностью при легкой и тяжелой динамической работе постоянной интенсивности. Красным обозначена «пульсовая сумма восстановления» – общее число пульсовых ударов свыше базального уровня за период восстановления (по [19] с изменениями)

Когда следят непосредственно за сердечной деятельностью (путем измерения ЭКГ или давления), нужно использовать термин *скорость сокращений* сердца; термин же *частота пульса* применяют, когда регистрируют периферический пульс. Эти две величины различаются только при воздействиях на сердечную деятельность.

Ударный объем. Ударный объем сердца в начале работы возрастает лишь на 20–30%, а после этого сохраняется на *постоянном* уровне. Он немного падает лишь в случае максимального напряжения, когда частота сокращений сердца столь велика, что при каждом сокращении сердце не успевает целиком заполниться кровью. Как у здорового спортсмена с хорошо тренированным сердцем (с. 492), так и у человека, не занимающегося спортом, сердечный выброс и частота сокращений сердца при работе изменяются приблизительно пропорционально друг другу, что обусловлено этим относительным постоянством ударного объема.

Кровяное давление. При динамической работе *артериальное кровяное давление* изменяется как функция выполняемой работы (рис. 26.6). *Систолическое* давление увеличивается почти пропорционально выполняемой нагрузке, достигая приблизительно 220 мм рт. ст. (29 кПа) при нагрузке 200 Вт. *Диастолическое* давление изменяется лишь незначительно, чаще в сторону снижения. Поэтому *среднее артериальное давление* (с. 517) слегка повышается. Верхний предел нормального увеличения кровяного давления при велоэргометрии (100 Вт) составляет 200/100 мм рт. ст. в положении сидя и 210/105 мм рт. ст. в положении лежа (метод RR, с. 561, [3]). В *системе* кровообращения, функционирующей *под низким давлением* (например, в правом предсердии), давление крови во время работы увеличивается мало; отчетливое его повышение в этом участке является патологией (например, при сердечной недостаточности).

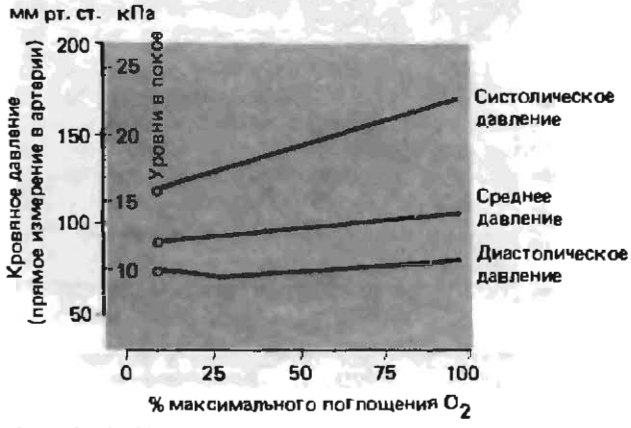

Рис. 26.6. Изменения артериального кровяного давления (измеренного прямым методом с введением катетера в артерию) по мере нарастания интенсивности работы (движения ног). При использовании RR-метода измерения дадут несколько более высокие значения систолического давления (по [1])

Потребление кислорода и дыхание при динамической работе

Потребление организмом кислорода возрастает на величину, которая зависит от нагрузки и эффективности затрачиваемых усилий. При *легкой* работе достигается стационарное состояние, когда потребление кислорода и его утилизация эквивалентны (рис. 26.7), но это происходит лишь по прошествии 3–5 мин, в течение которых кровоток и обмен веществ в мышце приспосабливаются к новым требованиям. До тех пор пока не будет достигнуто стационарное состояние, мышца зависит от небольшого *кислородного резерва*, который обеспечивается O_2, связанным с миоглобином (с. 630), и от способности извлекать больше кислорода из крови. При *тяжелой мышечной работе*, даже если она выполняется с постоянным усилием, *стационарное состояние не наступает*; как и частота сокращений сердца (рис. 26.5), потребление кислорода постоянно повышается, достигая максимума [24, 48].

Кислородный долг. С началом работы потребность в энергии увеличивается мгновенно, однако для приспособления кровотока и аэробного обмена требуется некоторое время; таким образом, возникает кислородный долг (рис. 26.7). При *легкой* работе величина кислородного долга остается постоянной после достижения стационарного состояния, однако при *тяжелой работе* она нарастает до самого окончания работы. По окончании работы, особенно в первые несколько минут, скорость потребления кислорода остается выше уровня покоя – происходит «*выплата*» кислородного долга. Однако этот термин проблематичен, так как *увеличение потребления кислорода после завершения работы* не отражает непосредственно процессы восполнения запасов O_2 в мышце, а происходит и за счет влияния других факторов, таких, как увеличение температуры тела и дыхательная работа, изменение мышечного тонуса и пополнение запасов кислорода в организме [11]. Таким образом, долг, который будет возвращен, по величине больше, чем возникший во время самой работы. После *легкой* работы величина кислородного долга достигает 4 л, а после *тяжелой* может доходить до 20 л.

Связь между потреблением кислорода и частотой сокращений сердца. При динамической работе с постоянным коэффициентом полезного действия частота сокращений сердца *пропорциональна* как потреблению кислорода, так и выполняемой нагрузке. При изменении коэффициента полезного действия

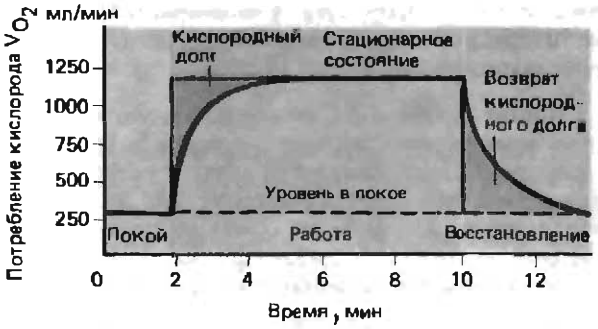

Рис. 26.7. Потребление кислорода во время легкой динамической работы постоянной интенсивности

сохраняется тесная связь между частотой сокращений сердца и потреблением кислорода, а связь между частотой сокращений сердца и выполняемой нагрузкой утрачивается. Пропорциональная зависимость между частотой сокращений сердца и потреблением кислорода может быть представлена в виде прямой (рис. 26.8), наклон которой широко варьирует у разных лиц и особенно зависит от возраста и пола. Для данного увеличения потребления кислорода частота сокращений сердца *у детей нарастает более круто, чем у взрослых, а у женщин – круче, чем у мужчин* [19, 31].

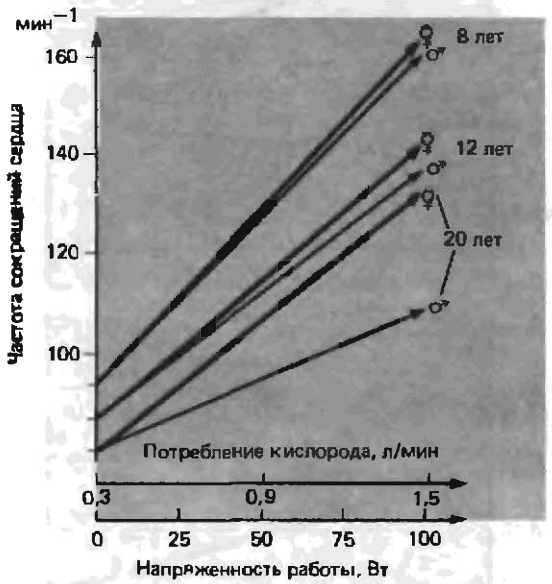

Рис. 26.8. Влияние возраста и пола на связь между частотой сокращений сердца и потреблением кислорода (или интенсивностью работы) во время динамической работы. Шкала интенсивности работы применима только к работе на эргометре при постоянной частоте его вращения, равной 60 об/мин. Использованы средние значения, приведенные в [25]

Наклон прямой на таком графике – «индекс работа – пульс» (ИРП) – прежде использовали для оценки работоспособности в условиях, требующих выносливости [19], однако в дальнейшем было показано, что ИРП не отражает увеличения работоспособности, достигаемого тренировкой выносливости.

Физиологические механизмы, лежащие в основе *тесной связи между частотой сокращений сердца и потреблением кислорода*, можно объяснить, руководствуясь следующей гипотезой [28]. *Мышечные рецепторы*, не идентичные мышечным веретенам, посылают текущую информацию о *метаболической активности* работающей мышцы в центр кровообращения. В результате этого не только локальный кровоток в мышце, но и сердечный выброс могут в широких пределах *приспосабливаться к возникающим в данное время потребностям*, причем сердечный выброс и частота сокращений сердца изменяются таким образом, что сохраняется пропорциональность между этими величинами. Постулированные мышечные рецепторы морфологически пока не идентифицированы, однако имеется много функциональных данных, подтверждающих их существование.

Потребление кислорода и частота сокращений сердца при работе с увеличивающейся интенсивностью. По мере увеличения интенсивности динамической работы сердце сокращается все чаще и скорость потребления кислорода возрастает (рис. 26.9); чем больше нагрузка на организм, тем значительнее это увеличение по сравнению с уровнем в покое. Таким образом, частота сокращений сердца и потребление кислорода служат *мерой физического напряжения*. Состояния со значительным напряжением возникают в тех случаях, когда выполняется тяжелая работа, даже если при этом коэффициент полезного действия высок (25%), а также при легкой работе с низким коэффициентом полезного действия (ср. с. 688).

Когда **движения** осуществляются с постоянной **частотой,** *коэффициент полезного действия* почти не меняется независимо от интенсивности работы. Поэтому, когда интенсивность работы постепенно увеличивается, а частота движений остается постоянной, потребление *кислорода* нарастает линейно, достигая максимума, а затем *стабилизируется* (рис. 26.9). В этом стационарном состоянии разница между потребностью в кислороде и его притоком увеличивается столь быстро, что наступает *острое истощение*. Частота сокращений сердца изменяется так же, как и интенсивность работы. По достижении максимальной частоты пульса через 10–30 мин тяжелой работы дополнительного его подъема, обусловленного утомлением, практически не наблюдается (рис. 26.9).

Дыхание. Во время легкой динамической работы минутный объем дыхания, как и сердечный выброс, увеличивается пропорционально потреблению кислорода. Это увеличение возникает в результате нарастания дыхательного объема и/или частоты

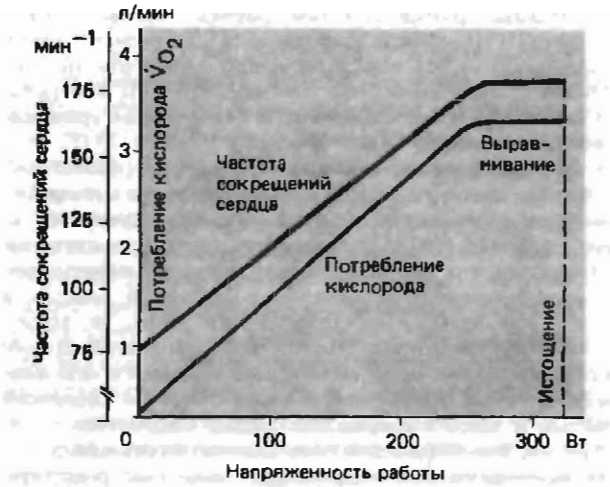

Рис. 26.9. Изменение потребления кислорода и частоты сокращений сердца при плавном увеличении интенсивности работы

дыхания (ср. гипервентиляция, с. 588).

Пропорциональность между потреблением кислорода и минутным объемом дыхания во время легкой работы, как предполагают, контролируется *мышечными рецепторами*, зависящими от метаболической активности, как и в случае адаптации частоты сердечных сокращений. При *тяжелой* работе нарастание величины минутного объема дыхания заметно *превышает сдвиги*, пропорциональные изменениям в потреблении кислорода, потому что молочная кислота, образующаяся в мышце, действует как дополнительный стимулятор дыхания, вызывая *метаболический ацидоз* крови.

Показатели крови во время динамической работы

Во время и после динамической работы кровь претерпевает существенные изменения. По ним лишь изредка можно действительно оценить степень физического напряжения, но особое значение их состоит в том, что они служат источниками ошибок при лабораторной диагностике.

Уровни газов в крови. Во время *легкой* физической работы у здорового человека выявляются лишь незначительные изменения в парциальном давлении CO_2 и O_2 в *артериальной* крови. *Тяжелая* работа вызывает более существенные изменения. Как показано на рис. 26.10, наибольшие отклонения от уровня покоя составляют 8% для артериального P_{O_2} и 10% – для P_{CO_2}.

Насыщение кислородом *смешанной венозной крови* падает с ростом напряжения; соответственно этому артериовенозная разница по кислороду ($авP_{O_2}$, с. 611) увеличивается от значения, приблизительно равного 0.05 (уровень покоя), до 0,14 у нетренированных и 0,17 у тренированных лиц (рис. 26.10) [1, 29]. Это увеличение обусловлено повышенным извлечением кислорода из крови в работающей мышце.

Клетки крови. При физической работе показатель *гематокрита* увеличивается как в результате снижения объема плазмы (в связи с усиленной капиллярной фильтрацией), так и за счет поступления эритроцитов из мест их образования (при этом увеличивается доля незрелых форм). Отмечено также нарастание числа лейкоцитов (рабочий лейкоцитоз).

Число лейкоцитов в крови бегунов на длинные дистанции увеличивается пропорционально длительности бега на 5000–15 000 клеток/мкл в зависимости от работоспособности (меньше у лиц с высокой работоспособностью) [39]. Увеличение происходит преимущественно за счет возрастания количества нейтрофильных гранулоцитов, так что при этом *численное соотношение клеток разных типов* меняется. Кроме того, пропорционально интенсивности работы увеличивается *число тромбоцитов*.

Кислотно-щелочное равновесие крови. *Легкая* физическая работа не влияет на кислотно-щелочное равновесие, так как все избыточное количество образующейся углекислоты выделяется через легкие. Во время *тяжелой* работы развивается метаболи-

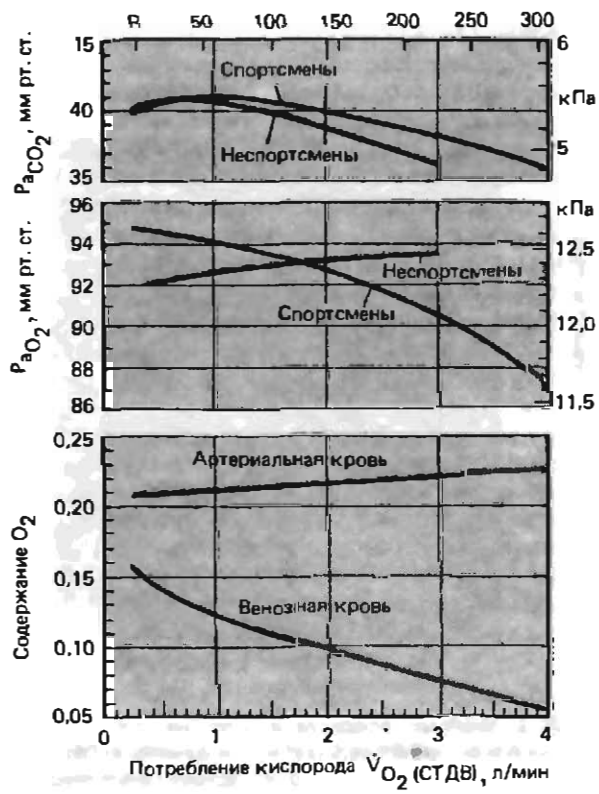

Рис. 26.10. Парциальное давление O_2, CO_2 и содержание O_2 в крови при физической работе различной интенсивности. Спортсмены тренированы на выносливость. R – уровень в покое (по [29])

ческий ацидоз, степень которого пропорциональна скорости образования лактата: частично он компенсируется за счет дыхания (снижение артериального P_{CO_2}).

Содержание питательных веществ в крови. Уровень **глюкозы** в артериальной крови у здорового человека мало изменяется во время работы. Только при тяжелой и длительной работе происходит падение концентрации глюкозы в артериальной крови, что указывает на приближающееся *истощение*. Вместе с тем концентрация **лактата** в крови варьирует в широких пределах в зависимости от степени напряжения и длительности работы [9, 10] – соответственно скорости образования лактата в мышце, функционирующей в анаэробных условиях, и скорости его элиминации. Лактат разрушается или подвергается превращениям в неработающих скелетных мышцах, жировой ткани, печени, почках и миокарде. В условиях покоя *концентрация лактата в артериальной крови* составляет приблизительно 1 ммоль/л; при тяжелой работе длительностью около получаса или при крайне тяжелых кратковременных нагрузках с минутными интервалами могут быть достигнуты максимальные уровни, превышающие 15 ммоль/л. При длительной тяжелой работе концентрация лактата сначала увеличивается, а затем падает (рис. 26.11).

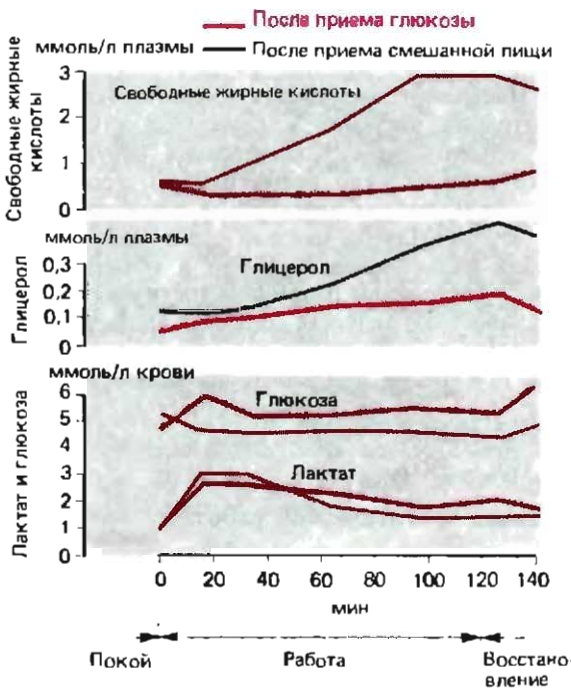

Рис. 26.11. Изменения концентраций лактата, глюкозы, глицерола и свободных жирных кислот в артериальной крови в течение 2 ч работы на эргометре, которой непосредственно предшествовал прием смешанной пищи или 200 г глюкозы; средняя частота пульса равна 150 мин$^{-1}$. Происходит отчетливое торможение липолиза после приема углеводов (по [13] с изменениями)

Если рацион богат углеводами, концентрации *свободных жирных кислот* и *глицерола* мало изменяются под влиянием работы, так как секреция инсулина, обусловленная потреблением углеводов, тормозит липолиз [13, 34]. Однако при обычном рационе длительная тяжелая работа сопровождается увеличением концентраций свободных жирных кислот и глицерола в крови в 4 или более раз (рис. 26.11).

Другие вещества в крови. При физической нагрузке повышаются концентрации в крови некоторых *ионов* (например, калия) и *органических веществ* (например, трансаминаз). Эти сдвиги объясняют изменением проницаемости мембран в мышцах, благодаря которым внутриклеточные компоненты проникают в кровоток. Возвращение к начальным концентрациям требует в отдельных случаях нескольких дней. В целом изменения состава крови, обусловленные работой, могут быть трудноотличимы от сдвигов, вызванных заболеваниями (при серодиагностике).

Терморегуляция при динамической работе

Терморегуляция. Потоотделение обычно считается признаком тяжелой работы. Начало заметного потоотделения, однако, зависит не только от тяжести работы, но и от условий окружающей среды. Секреция пота начинается тогда, когда происходит превышение **нейтральной температуры** (ср. с. 668 и далее) по причине либо *усиленной теплопродукции* во время мышечной работы, либо *недостаточной теплоотдачи* вследствие высокой температуры или влажности окружающей среды, несоответствующей одежды, отсутствия движения воздуха (конвекции) или, наконец, по причине нагревания тела избыточным тепловым излучением (например, в литейном цехе).

По мере увеличения интенсивности работы при постоянстве всех других условий потоотделение увеличивается приблизительно пропорционально *ректальной температуре*. В связи с охлаждающим эффектом испарения *температура кожи* во время потоотделения ниже, чем при внежелезистой потере воды (с. 672 и 679). После длительного пребывания в условиях высокой температуры выделение пота снижается, вероятно, вследствие сужения «пор» – устьев протоков потовых желез. В нормальных климатических условиях средняя *скорость потоотделения* во время тяжелой физической работы или спортивной нагрузки составляет около 1 л/ч. При тяжелой работе в поту содержится *молочная кислота* (до 2 г/л), а также электролиты: бо́льшая часть кислоты образуется непосредственно в самих потовых желе-

зах, поэтому ее выведение не сказывается на кислотно-щелочном равновесии организма.

Кровообращение в коже. Под действием тепла в условиях покоя кровоток в коже усиливается [20]; при этом сердечный выброс может возрасти в 2 раза по сравнению с начальным уровнем. Снижение тонуса емкостных кожных сосудов не оказывает существенного влияния на человека, находящегося в *положении сидя*, однако *в положении стоя* возрастает ортостатическая непереносимость. Ненормально большое количество крови собирается в коже нижней половины тела, что приводит к уменьшению объема крови в грудной клетке; ударный объем уменьшается; как сердечный выброс, так и артериальное давление падают, несмотря на повышение частоты сокращений сердца, что может привести к *тепловому коллапсу*. Во время физической работы происходит общее сужение кожных артериол; по мере того как увеличивается интенсивность работы, выполняемой на жаре, скорость кровотока в коже нарастает не так быстро, как при умеренных температурах (рис. 26.12). Степень *заполнения* емкостных сосудов кожи в нормальном климате снижена при работе по сравнению с условиями покоя, однако повышенный сосудистый тонус, ответственный за этот эффект, почти полностью исчезает, когда работа производится в условиях повышенной температуры среды [20]. В результате этого наполнение интраторакальных сосудов и, следовательно, ударный объем продолжают уменьшаться так же, как и максимальный сердечный выброс и работоспособность при нагрузках, требующих выносливости.

Гормональная регуляция во время динамической работы

Во время и после физической работы концентрации многих гормонов в крови изменяются. В большинстве случаев, однако, этот эффект либо неспецифический, либо недостаточно понятный. Применительно к этим вопросам заслуживают специального рассмотрения три гормональные системы [4, 46].

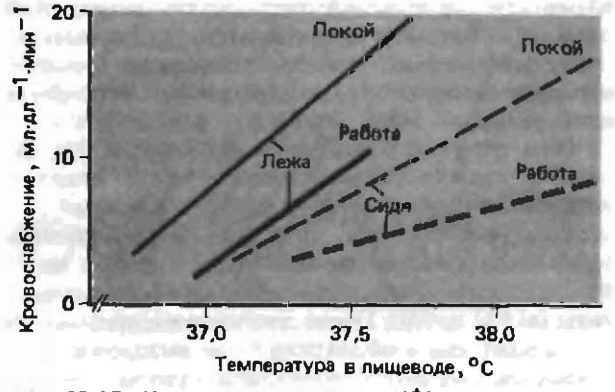

Рис. 26.12. Кровоток в предплечье ($\dot{Q}$) как мера кровоснабжения кожи в зависимости от температуры тела (пищеводная температура). При работе (частота сокращений сердца от 120 до 130 ударов в минуту) скорость кровотока в коже ниже, чем в эквивалентных условиях в покое, несмотря на повышенную теплопродукцию; в положении сидя кровоснабжение менее интенсивное, чем в положении лежа (по [38])

1. Симпато-адреналовая система (с. 348 и далее). Во время физической работы в кровь *выделяется повышенное количество адреналина*, особенно из мозгового вещества надпочечников; *норадреналин* секретируется лишь в небольших количествах. Наряду с другими эффектами адреналин вызывает мобилизацию гликогена и жира из депо, стимулирует усиленную выработку циклического АМФ, а также активизирует сердечную деятельность и увеличивает ясность сознания. Секреция адреналина часто начинается до воздействия рабочей нагрузки (**предстартовое состояние**) или, самое позднее, совпадает с ее началом. Увеличение скорости секреции адреналина находит отражение в усиленной экскреции с мочой *ванилилминдальной кислоты (ВМК)* – продукта разрушения катехоламинов.

2. Система гипофиз – кора надпочечников. Спустя примерно 2 мин после начала работы происходит усиление секреции аденогипофизом *АКТГ*, который стимулирует выделение кортикостероидов из *коркового вещества надпочечников* (с. 400 и далее). Значение *кортикостероидов* для выполнения физической нагрузки не совсем понятно, хотя известно, что они стимулируют мобилизацию гликогена.

3. Инсулино-глюкагоновая кислота. Изменения концентраций инсулина и глюкагона происходят очень неравномерно. Концентрация инсулина несколько снижается во время работы, уровень же глюкагона может как повышаться, так и снижаться. Такая вариабельность связана с влиянием многих гормонов на углеводный обмен и обмен жиров, а также с состоянием питания и тренированностью (выносливостью) человека. Влияние уровня инсулина на характер изменений концентрации глюкозы в крови при физической работе проиллюстрировано на рис. 26.13. Работа оказывает четкое гипогликемическое действие у хорошо адаптированных диабетиков (ср. с. 409).

Адаптация к статической работе

Статическая работа выполняется посредством изометрических мышечных сокращений и может быть либо *постуральной работой* (сохранение определенной позы тела), либо *поддерживающей работой* (удерживание предметов). Как и динамическая работа, она требует определенного приспособления организма, связанного с изменениями энергообеспечения (рис. 26.4, с. 691) и кровотока через мускулатуру.

Кровоснабжение и метаболизм в мышцах. При статической работе интенсивностью до 30% от мак-

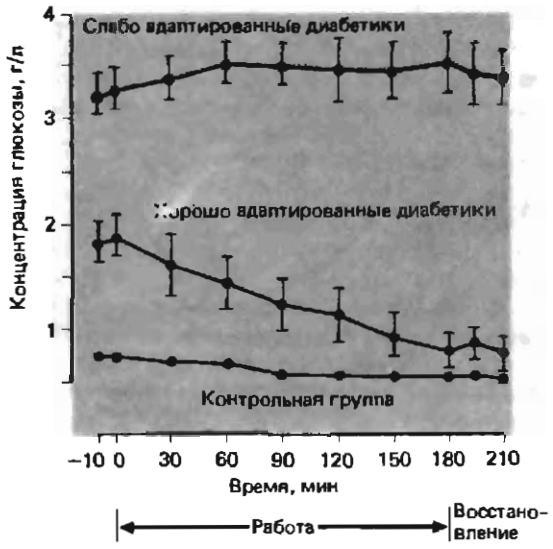

Рис. 26.13. Влияние физической нагрузки на концентрацию глюкозы в крови у контрольных лиц и у больных диабетом; выполнялась работа на велоэргометре при частоте сокращений сердца около 110 мин$^{-1}$. Вертикальными линиями показано стандартное отклонение (по [34])

симальной кровоток в мускулатуре нарастает. При работе большей интенсивности усиленное внутримышечное давление препятствует кровотоку, а при статической работе интенсивностью 70% от максимальной или выше кровообращение в мышцах полностью останавливается. Как показали эксперименты, в тех случаях, когда кровоток в мышцах прерывается вследствие каких-либо внешних воздействий, максимальная длительность поддерживающей работы при ее интенсивности менее 50% от максимальной снижается, а при интенсивности, превышающей 50% от максимальной, не меняется. Причина таких эффектов заключается в том, что когда длительность работы по удерживанию не превышает 1 мин (рис. 26.17, с. 700), получение энергии за счет аэробных процессов нарастает слишком медленно (рис. 26.4), чтобы служить лимитирующим фактором, поэтому скорость кровотока является неадекватной.

Дыхание и кровообращение. Обусловленный лактатом метаболический ацидоз вызывает дополнительную интенсивную *стимуляцию дыхания*, которая еще более усиливается, когда работа приводит к рефлекторному сокращению мышц живота, затрудняющему дыхание. При поддерживающей работе, связанной с сокращением мышц живота, кровь выталкивается из торакальной и абдоминальной *систем с низким давлением*, а венозный отток в область туловища блокирован (одним из признаков этого служит набухание шейных вен). Таким образом, сокращение мышц живота также ведет к снижению венозного притока к сердцу; по этой причине больным и выздоравливающим следует избегать работы с выраженным статическим компонентом (например, подъема и переноса тяжестей).

Частота сокращений сердца. При статической работе частота сокращений сердца увеличивается, даже если *не происходит сокращения мышц брюшного пресса* (рис. 26.14). Как и в случае динамической работы, это увеличение объясняют действием мышечных рецепторов (с. 693), которые резко стимулируют центр кровообращения в условиях анаэробного метаболизма.

26.3. Реакции организма на нефизические нагрузки

Реакции на нервно-психические нагрузки

Интенсивность энергетического обмена возрастает также и во время преодоления нервно-психических нагрузок, однако причиной этого служит повышенный мышечный тонус, а *не* усиленный обмен веществ в головном мозгу (см. с. 628 и далее). Во многих случаях выявляются *вегетативные реакции*, подобные тем, что связаны с выполнением физической работы: повышенная частота сердечных сокращений и увеличенный минутный объем дыхания, усиленный кровоток в коже с уменьшением электрического сопротивления, повышенное потоотделение и секреция большего количества адреналина при соответственно возросшей экскреции с мочой ванилилминдальной кислоты [40].

Сочетанные нервно-психические и физические рабочие нагрузки очень характерны для современной жизни, однако количественное изучение таких ситуаций сопряжено с трудностями. Были предприняты отдельные попытки оценить вызываемое ими на-

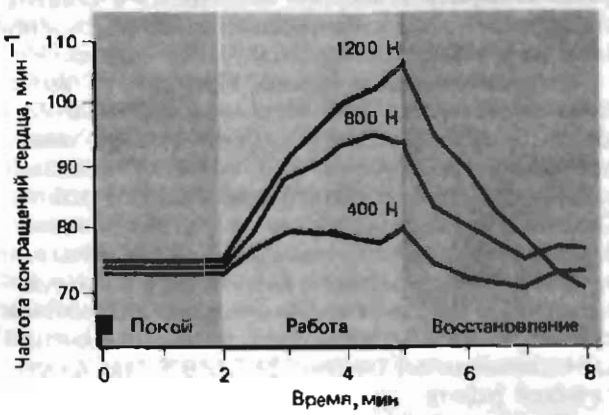

Рис. 26.14. Изменения частоты сокращений сердца при статической работе различной интенсивности (поддержка груза обеими руками) (по [43])

пряжение путем регистрации физиологических реакций. Однако такие данные *никоим образом* не дают возможности проанализировать психологическую и психофизическую работу столь же надежно, как чисто физическую.

Некоторые ситуации воздействуют преимущественно на эмоции; при реакциях на *эмоциональные нагрузки* у людей наблюдаются те же симптомы, что и при умственной работе,– тахикардия, гипервентиляция, потоотделение (вызванные, например, страхом или возбуждением) и т. п. Происходит также существенная стимуляция симпато-адреналовой системы [40], причем соотношение количества выделяемого адреналина и норадреналина варьирует в некоторых пределах. Состояния чрезвычайного беспокойства или сильного страха не только вызывают резко выраженную *эрготропную реакцию* (немедленный ответ) в течение нескольких секунд (Кэннон [35] назвал ее *реакцией тревоги*), но часто обусловливают также и стимуляцию парасимпатической нервной системы. Последний эффект может приводить в таких ситуациях к непроизвольной дефекации и мочеиспусканию или даже остановке сердца.

26.4. Пределы работоспособности

Факторы, ограничивающие работоспособность

Основываясь на физиологических реакциях в качестве критериев (например, на частоте сокращений сердца; с. 691), различают физически *утомительную* работу и работу, *не вызывающую утомления*. Если организм не имеет достаточного отдыха после утомительной работы, развиваются функциональные нарушения и заболевания; они составляют «синдром перегрузки» (с. 702). Рабочая нагрузка, которую человек в состоянии преодолевать, т. е. его работоспособность, ограничена тремя основными факторами: количеством энергии, имеющимся в мышцах, снабжением мышц кислородом и способностью организма к терморегуляции (см. с. 674 и далее).

Наличие энергии в мышце. При работе, вызывающей утомление, работоспособность лимитируют те процессы, за счет которых мышца может получать энергию (см. с. 690); вклад же последних зависит от интенсивности и длительности работы. Основной принцип состоит в том, что, *чем меньше длительность работы, тем больше достигаемый уровень работоспособности* (рис. 26.15) и ниже относительная доля энергии, получаемой анаэробным путем (рис. 26.4; с. 690). Этот принцип применим как к динамической (ср. рис. 24.6, с. 658), так и к статической работе.

Полезно рассмотреть три категории продолжительности работы, хотя границы между ними определены произвольно.

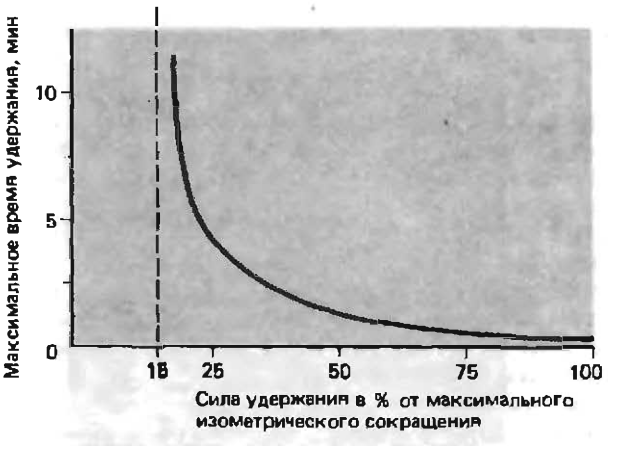

Рис. 26.15. Связь между максимальной продолжительностью работы и усилием, прилагаемым при *статической работе* (по [23])

Кратковременная работа (длительностью приблизительно до 20 с). В этом случае основное значение имеют внутриклеточные запасы *АТФ* и *креатинфосфата* (КФ). Эти макроэргические фосфорные соединения могут обеспечить количество энергии, достаточное для максимальной работоспособности, в течение первых 15–20 с работы.

Работа средней длительности. Наименее продолжительная работа, относящаяся к этой категории, (приблизительно до 1 мин) обеспечивается энергией преимущественно за счет *анаэробного процесса – гликолиза* (после использования запасов АТФ и КФ и повышения интенсивности гликолиза). Таким образом, факторами, ограничивающими возможность выполнения работы, являются способность мышцы к метаболизму по гликолитическому пути и возникающий вследствие накопления лактата ацидоз. При *наиболее продолжительных работах*, относящихся к данной категории (приблизительно до 6 мин), все бо́льшая доля энергии обеспечивается за счет *аэробных процессов метаболизма*, поэтому работоспособность все меньше лимитируется скоростью анаэробного обмена и все больше – скоростью аэробного.

Длительная работа (работа, требующая выносливости; около 6 мин и более). При длительной работе преобладает *аэробный энергетический обмен*. Работоспособность ограничена в основном связанными с ним факторами – метаболическими резервами и запасами гликогена в мышечных клетках, а также снабжением кислородом и субстратами за счет деятельности сердечно-сосудистой системы. Поэтому при длительной работе решающее значение для выполнения задач, требующих выносливости, имеют *работа сердца (в качестве насоса)* и *резервы аэробного метаболизма*. Только тогда, когда работа выполняется с умеренной интенсивностью в течение нескольких часов подряд, ее длительность ограничивается исчерпанием запасов гликогена.

Снабжение мышцы кислородом. Количество кислорода, поступающее в мышцу, зависит в основном от скорости кровотока в ней. При **динамической работе,** в которой участвуют большие группы мышц (более 1/7 объема всей мускулатуры), работоспо-

собность зависит от местного кровотока менее, чем от максимального сердечного выброса [19]. Во время **статической работы** местный кровоток в мышце все более падает, по мере того как развиваемое усилие превышает приблизительно 30% максимального, а при усилии выше 70% изометрического максимума он блокируется. При высокой интенсивности статических сокращений, однако, максимальная длительность сокращения столь мала, что снабжение кислородом неадекватно. Снабжение мускулатуры кислородом может также уменьшаться, если во вдыхаемом воздухе недостаточно кислорода (на большой высоте, с. 711), имеются нарушения газообмена или низка концентрация гемоглобина в крови. Однако у здорового человека в нормальных условиях (фракция O_2 во вдыхаемом воздухе равна 0,2095) количество кислорода, достигающее мышц, *лимитируется не дыханием*, а главным образом максимальным сердечным выбросом. Даже при работе, вызывающей истощение, минутный объем дыхания увеличивается приблизительно лишь до уровня 80% максимального [9]. Очевидно, таким образом, что ни общепринятый показатель «жизненная емкость легких», ни какой-либо другой показатель дыхательной функции не могут в действительности отражать работоспособность здорового человека.

Работоспособность в условиях повышенной температуры среды. Пониженная работоспособность на жаре обусловлена падением объема крови в сосудах внутри грудной клетки, а не увеличением кровотока в сосудах кожи, которое выражено лишь в покое (с. 696). Факторами, лимитирующими работоспособность на жаре, служат подъем *температуры внутренних областей тела* и нарушение водно-солевого баланса. Характер нарушений, возникающих по мере подъема температуры внутренних областей тела, зависит от температуры окружающей среды, величины потерь солей и жидкости и интенсивности работы, поэтому невозможно точно определить предел устойчивости относительно внутренней температуры. Ректальная температура, однако, не должна превышать 38 °С при длительной работе в условиях жары (опасность *теплового коллапса*). В тех видах спорта, где требуется выносливость, например при *марафонском беге*, организм может переносить подъем ректальной температуры до 41 °С [9], однако при более высоких температурах имеется риск *теплового удара* (центральный нервный коллапс, с. 685).

Особые пределы работоспособности

Предел утомительной работы и максимальная работоспособность. Часто проводят различие между *легкой*, неутомительной работой и *тяжелой* работой, приводящей к утомлению. Это различие основано на представлении о том, что имеются *два диапазона* работоспособности, границу между которыми называют **пределом утомительной работы (утомления)** [9, 19]. Считается, что работа находится ниже этой границы, когда ее можно выполнять *по меньшей мере в течение 8 ч без признаков мышечного утомления* (легкая неутомительная работа **в пределах выносливости**); в этих пределах обмен веществ и кровоток в мышцах сбалансированы. Такую работу, например, все время выполняют сердечная и дыхательная мускулатура.

Выше предела утомления находится область **максимальной работоспособности.** Выполнение работы в этой области *лимитировано временем*, так как обмен веществ и кровоток в этом случае не сбалансированы. *Чем длительнее работа, тем ниже максимальная работоспособность*, и наоборот (рис. 26.15). Это соотношение основано на том, что в течение коротких интервалов времени большая часть энергии для мышечной работы может быть получена в анаэробных, а не в аэробных процессах (рис. 26.4, с. 691), и чем выше потребность в энергии, тем быстрее наступает истощение.

Предел утомительной работы варьирует в зависимости от индивида. Поэтому вопрос о том, легкая данная работа или тяжелая, не может быть решен на основании некой абсолютной меры рабочей нагрузки; важно оценить реальную работоспособность *конкретного человека*. Для работы, превышающей предел утомления, степень усталости зависит от максимальной работоспособности человека в данный момент. Как предел утомительной работы, так и максимальную работоспособность можно изменить путем тренировки (см. ниже).

Предел утомительной работы при динамической работе. Работа с нагрузкой ниже предела утомления характеризуется следующими особенностями [19]: **частота сокращений сердца** – постоянная рабочая частота сокращений сердца, не возрастающая в связи с утомлением (ниже 130 ударов в 1 мин у нетренированных людей в возрасте 20–30 лет), пульсовая сумма восстановления – менее 100 ударов, время восстановления – менее 5 мин; **другие характеристики** потребление кислорода на постоянном уровне (стационарное состояние), кислородный долг менее 4 л, отсутствие заметного увеличения уровня лактата в крови (предельная величина: 2,2 ммоль/л). У нетренированных мужчин в возрасте 20–30 лет предел утомления для работы, выполняемой на велоэргометре, составляет около 100 Вт, что соответствует потреблению кислорода, равному 1,5 л/мин. Работа с нагрузкой, превышающей этот уровень, лимитируется только что описанными факторами (с. 698).

Предел работы у спортсменов. По концентрации лактата в плазме можно в определенной степени судить о метаболическом состоянии работающих мышц. В спор-

Рис. 26.16. Аэробно-анаэробный переход и анаэробный порог при их определении по концентрации лактата в крови. Данные частоты сокращений сердца приведены для спортсмена, тренированного на выносливость (по [21] с изменениями)

тивной медицине оказалось полезным определять *аэробно-анаэробный переход*, соответствующий подъему концентрации лактата до 2 ммоль/л, и *анаэробный порог*, означающий его концентрацию 4 ммоль/л (рис. 26.16). Анаэробный порог можно назвать *пределом спортивной работы*, потому что у спортсменов, деятельность которых требует выносливости, он служит хорошим показателем мышечной работоспособности. Однако этот предел не идентичен пределу утомительной работы, который более точно соответствует аэробно-анаэробному переходу.

Предел утомления при статической поддерживающей работе. В течение длительного времени пределом для статической поддерживающей работы (сила сокращения, превышение которой приводит к нарушению метаболического баланса, т.е. предел утомления) считали уровень 15% максимального усилия (рис. 26.15). В соответствии с результатами недавно проведенных исследований, однако, представляется очень вероятным, что предел утомления для статической поддерживающей работы лежит ниже; в зависимости от индивида он находится на уровне от 5 до 10% максимальной силы. Расхождения определяются, вероятно, типом мышечных волокон, из которых состоит конкретная мышца, как показано на рис. 26.17 для максимальной длительности поддерживающей работы с нагрузкой 50% максимального усилия.

Градации работоспособности

Еще одна характеристика работоспособности, дополнительная к выносливости (предел утомления) и максимальной работоспособности, отражает необходимое для выполнения задачи волевое усилие. По этому признаку различают четыре ступени работоспособности [5]. Самая низшая ступень связана с **автоматическими действиями** – прочно усвоенными стереотипами движений, которые можно произвольно начинать или останавливать, но в остальном совершаемыми автоматически. Следующая ступень соответствует так называемой **физиологической готовности**, т.е. деятельности при непрерывном контроле со стороны воли, никогда не становящейся столь интенсивной, чтобы вызывать ощущение напряжения или утомления. **Нормальные резервы** работоспособности, реализуемые при нагрузке, превышающей этот уровень, доступны только за счет усилия воли; работа в пределах этой ступени вызывает утомление. Четвертая, высшая ступень обусловлена **резервами, которые защищены функциями вегетативной нервной системы** и не могут быть мобилизованы даже при самой сильной произвольной попытке, а доступны организму лишь в *экстренных ситуациях* (с. 702).

Работоспособность при болезненных состояниях. Некоторые болезни сопровождаются снижением работоспособности или сопряжены с риском того, что физическая активность может стать дополнительным повреждающим фактором (например, причиной инфаркта миокарда у бегуна трусцой). Не всякий человек может выдержать нагрузку, соответствующую своей работоспособности, даже при физической работоспособности, превышающей средний уровень, особенно когда из-за хронических заболеваний (например, некоторых видов патологии сердца) физическая активность может служить и значительным фактором риска для здоровья.

В связи с этим следует отметить различия между работоспособностью и переносимостью нагрузки. **Предел переносимости нагрузки** соответствует работоспособности, на которую человек способен *без риска для его здоровья*. Конечно, нет нужды советовать хроническим больным избегать всех физических или спортивных нагрузок. Однако эффекты тщательно подобранной спортивной нагрузки при некоторых заболеваниях – таких, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и заболевания коронарных сосудов сердца, – не всегда столь отчетливы, как это показано

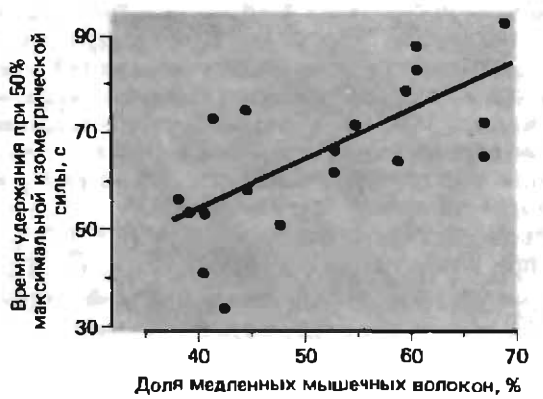

Рис. 26.17. Статическая выносливость мышцы при удержании груза с усилием, равным 50% максимальной изометрической силы, как функция процентного содержания медленных мышечных волокон в мышце (по [37])

на рис. 26.13; часто в большей степени оказывается затронутой психо-социальная область. В связи с имеющимся риском контроль за физической активностью больного должен осуществлять врач, даже если человек обладает работоспособностью, превышающей среднюю. Аналогичным образом при текущих медицинских обследованиях рабочих не следует физическую работоспособность, превышающую средний уровень, автоматически принимать за признак особо хорошего здоровья. *Работоспособность и состояние здоровья лишь до определенной степени соответствуют друг другу.*

26.5. Утомление и истощение

Утомление и восстановление, определения

Утомление – это состояние, вызываемое *тяжелой работой* (с. 699) и связанное с *понижением работоспособности.* Оно может быть **физическим** (мышечным) или **нервно-психическим** (центральным) [6, 19, 31]. Обе формы утомления сочетаются при тяжелой работе, и их нельзя строго отделить одну от другой. Тяжелая *физическая* работа приводит в первую очередь к мышечному утомлению, а усиленная *умственная* или *монотонная* работа вызывает утомление *центрального* происхождения. Следует четко разграничивать утомление и *усталость*, обусловленную потребностью в сне [2].

Восстановление – это процесс, начинающийся тогда, когда работа прерывается, снижается по напряженности или изменяется по характеру; оно соответствует снижению утомления и повышению работоспособности. Когда эти показатели возвращаются к исходным уровням, заканчивается и процесс восстановления.

Восстановление и распределение перерывов в работе. При выполнении работы, превышающей предел утомления данного человека, необходимо время от времени прекращать работу для восстановления. Так как восстановление наиболее быстро происходит в начале такого перерыва (на что указывает, например, изменение частоты сокращений сердца; рис. 26.5), работу следует организовать согласно тому принципу, что *много коротких перерывов лучше, чем несколько длинных* [19]. Восстановление при тяжелой физической работе может происходить не только во время перерывов, но в известной мере и во время периодов более легкой работы (ниже предела утомления).

Физическое утомление

Физическое утомление развивается вследствие *изменений в скелетной мускулатуре* при длительной работе и связано с исчерпанием запасов энергии и накоплением молочной кислоты («вещества утомления»), приводящими к снижению работоспособности. Во время фазы восстановления, следующей за физической работой, запасы энергии восстанавливаются, а молочная кислота удаляется.

Утомление при динамической работе. При работе, лежащей *ниже предела утомления*, характер движений обеспечивает достаточный период для расслабления мышц, за время которого макроэргические фосфорные соединения, используемые при сокращении, могут регенерировать, а конечные продукты обмена удаляться. Время расслабления соответствует необходимому времени восстановления [28]. Поскольку в этом случае не наблюдается остаточных признаков утомления, такую работу называют *неутомительной.* При динамической работе, лежащей *выше предела утомления*, возможность непрерывного восстановления отсутствует, так как длительность периода расслабления меньше времени, необходимого для восстановления. Восстановление запасов энергии и удаление молочной кислоты происходят не полностью, и возникает накопление *остаточного утомления* [19]. В мышце исчерпываются богатые энергией субстраты и накапливаются конечные продукты метаболизма, утомление нарастает. Степень мышечного утомления при динамической работе, лежащей выше предела утомления, может быть определена на основании физиологических показателей (например, времени восстановления, пульсовой суммы восстановления; с. 691).

Синдром «хромой лошадки». Этот синдром, состоящий в онемении мышц и их болезненности, не обусловлен, как обычно считают, накоплением молочной кислоты в мускулатуре. Мышечная боль при давлении и движении возникает после того, как молочная кислота, накопившаяся во время работы, удалена из мышц. С лактатным механизмом не согласуется и то, что мышцы, в которых такая болезненность возникает наиболее часто, развивают значительную силу; это справедливо особенно для тех случаев, когда происходит нарушение внутримышечной координации, и при работе, осуществляемой с торможением (отрицательная работа). Развитие значительных усилий вызывает разрывы в области Z-пластинок (с. 70), и по мере их восстановления происходит выделение веществ, вызывающих спустя определенное время мышечные боли.

Утомление при статической работе. Работа по удерживанию, которую приходится выполнять в каждодневной жизни, обычно превышает предел утомления. Вызываемое ею утомление связано с исчерпанием запасов энергии в последовательности, проиллюстрированной рис. 26.4. Только при работе поддерживания, требующей усилия менее 50% максимального и продолжающейся более 1 мин, кровоток становится фактором, ограничивающим работоспособность (ср. с. 697).

Нервно-психическое утомление

Нервно-психическое (центральное) утомление приводит к снижению трудоспособности из-за нарушений *центральной нервной регуляции* [6]. Среди его типичных симптомов следует отметить замедленную передачу информации, ухудшение функций мышления и решения задач, ослабление сенсорного восприятия и сенсомоторной функции. Такое утомление сопровождается отвращением к работе и снижением работоспособности, а иногда из-за него

возникает склонность к депрессии, беспричинной тревоге или пониженной активности, а также раздражительность и неуравновешенность.

Нервно-психическое утомление вызывают [6]: 1) длительная умственная работа, требующая усиленной концентрации, чрезвычайного внимания или тонкого навыка; 2) тяжелый физический труд; 3) однообразная работа в монотонном ритме; 4) шум, слабое освещение и температура воздуха, неблагоприятная для труда; 5) конфликты, озабоченность или отсутствие интереса к работе; 6) заболевание, боль и недостаточное питание.

Утомление центрального происхождения в отличие от мышечного утомления может *исчезать мгновенно* [6] при некоторых условиях, когда, например: 1) одна утомительная деятельность сменяется другой; 2) изменяется обстановка; 3) организм приходит в состояние тревоги при страхе или угрожающей опасности; 4) интерес к работе возобновляется благодаря новой информации; 5) изменяется настроение. Возможность *внезапного исчезновения* нервно-психического утомления указывает на то, что оно не связано ни с накоплением «веществ утомления», ни с исчерпанием энергетических резервов. Скорее, нервно-психическое утомление связано с ретикулярной формацией (см. ВАРС, с. 151), активность которой изменяется не только при интенсивной умственной работе, но и под влиянием однообразной деятельности. Утомление, вызываемое однообразием работы, можно снизить путем смены канала восприятия информации, хотя таким способом нельзя предотвратить утомление при более длительных воздействиях. Например, при дальних поездках на автомобиле по шоссе нервно-психическому утомлению можно противодействовать, слушая радио.

При физической работе нервно-психическое утомление может возникать по причине афферентной импульсации от работающих мышц к головному мозгу, которая не только создает ощущение того, что мышцы устали (или даже болят), но и подавляет функцию коры (вызывая, таким образом, нервно-психическое утомление) [45]. Возможно, что эти рецепторы идентичны *мышечным рецепторам*, о которых уже упоминалось (с. 693).

Перегрузки и истощение

Перегрузка становится очевидной с появлением *синдрома перегрузки*, т. е. когда в течение длительного времени *усталость не полностью компенсируется* восстановлением (**хроническое нарушение**) или когда превышен максимальный предел кратковременных нагрузок (**острое нарушение**), как это бывает, например, если работа производится под влиянием стимуляторов (ср. с. 704). В особо тяжелых случаях поражаются органы, участвующие в поддержании позы и движениях (переломы костей, разрывы мышц и сухожилий, смещение межпозвонковых дисков, повреждение суставных менисков). Когда при некоторых видах деятельности на мышечно-скелетную систему в течение длительного периода времени действует избыточная механическая нагрузка, функции этой системы могут нарушаться и возможно развитие постоянных повреждений – например, *деформации позвоночного столба* у водителей грузовиков и тракторов. Часто повреждения суставов, связок и сухожилий происходят при чрезмерно активных спортивных тренировках и соревнованиях.

Истощение наступает в тех случаях, когда физическая или умственная работа с интенсивностью, превышающей предел выносливости, не заканчивается *достаточно быстро* или (в случае повторных максимальных усилий) не прерывается *на достаточно длительный срок*, чтобы произошло восстановление. Истощение неизбежно приводит *к прекращению работы*, если нарушается функция многих регуляторных систем.

Термин **острое истощение** используют применительно к резкому снижению работоспособности во время утомительной тяжелой работы. Состояние истощения сопровождается резким *метаболическим ацидозом* (с. 621) – обнаружено снижение pH до 6,8 в крови и до 6,4 в мышце. Такие величины почти неизменно отмечаются у спортсменов на соревнованиях и тренировках, хотя те и не страдают хроническими расстройствами. В *чрезвычайных ситуациях* может развиваться более тяжелое истощение, и в этом случае нарушения могут приобрести постоянный характер. Время, необходимое для восстановления после нагрузок, вызвавших истощение, возрастает пропорционально тяжести истощения.

Если напряженная работа продолжается в течение длительного периода времени или повторяется слишком часто, может развиться состояние, называемое **хроническим истощением**. Оно сопровождается *длительными расстройствами* регуляторных систем (например, коркового вещества надпочечников), в некоторых случаях столь тяжелыми, что наступает смерть.

В противоположность ранее существовавшим представлениям сейчас известно, что при максимальной физической нагрузке функция сердечно-сосудистой системы у здорового человека существенно не нарушается. При тяжелой физической работе скорее, чем миокард, устает скелетная мускулатура; в «сердце спортсмена» (с. 706) имеются адаптивные, но не патологические изменения. Однако у тех, кто страдает заболеванием сердца, таким, например, как склероз коронарных сосудов, чрезмерные физические нагрузки могут вызвать поражение сердца; аналогичный результат может иметь и применение допинга (с. 704). Даже для внешне здоровых людей существует риск того, что истощение может привести к летальному коллапсу (хотя вероятность его и чрезвычайно мала) предположительно в результате фибрилляции желудочков.

Реакция тревоги и адаптационный синдром тесно связаны с вегетативной нервной системой и эндокринной системой. Обе системы стереотипно реагируют на разнообразные нагрузки. Сначала происходит выделение *адреналина* и *норадреналина*, затем усиленное выделение АКТГ, стимулирующее секрецию глюкокортикоидов. Термин **реакция тревоги**

используют применительно к этой ситуации в тех случаях, когда ответ особенно резко выражен [35]; состояние организма в этих условиях называют *стрессом* [27], а ситуации, вызывающие стресс,– *стрессовыми* (с. 402). К последним относятся все *сильные физические и нервно-психические нагрузки*, в том числе чрезвычайно тяжелая работа, охлаждение и перегрев, недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе, гипогликемия, заболевания, операции, раны, шумовое воздействие, внезапный испуг, беспокойство, боль и гнев. Когда стрессорные факторы действуют в течение длительного времени, развивается **адаптационный синдром** (Селье, [27]), при котором происходит гипертрофия коры надпочечников. Усиленное выделение адреналина во время стресса (с. 402) приводит к мобилизации резервов, защищенных *вегетативной нервной системой* [5] (с. 700). В результате наступает *кажущееся* увеличение работоспособности, связанное с риском для здоровья (ср. допинг, с. 704).

Существует мнение, что, в частности, нервно-психические факторы могут вызвать функциональные нарушения, если отсутствует возможность достаточного восстановления; такой синдром называют «вегетативной дистонией». Типичные симптомы при этом – нарушенный сон, изменения в регуляции кровообращения, внезапные эпизоды потоотделения, постоянная усталость и снижение общей работоспособности.

Обратная связь и регуляция при выполнении работы

В спорте особенно четко проявляется то, что человек способен *регулировать нагрузку* в соответствии со своими физическими возможностями и резервами; истощение обычно не развивается до тех пор, пока не достигнута цель. Это же характерно и для сезонных работ (например, сбора урожая) и других нагрузок, приходящихся на определенное время.

Многие виды деятельности связаны с чередованием тяжелой и легкой работы, причем их смену можно так распределить во времени, что истощения не произойдет. Следовательно, в нормальных условиях люди способны *избегать преждевременного утомления или истощения* и, таким образом, оптимально использовать свои резервы работоспособности. Наблюдения таких ситуаций привели к гипотезе о том, что у человека имеется *механизм, контролирующий распределение физической работы во времени и по количеству* [46]. Если такой регуляторный механизм действительно существует, то истощение и перегрузка служат признаками его декомпенсации; они представляют собой эквивалент «аварийного тормоза», который препятствует потере работоспособности за счет вынужденного перехода к периоду восстановления. Декомпенсация подобного рода происходит, когда равновесие между напряжением и восстановлением нарушается под влиянием внешних воздействий – например, при некоторых видах работ на сборочных линиях, при специальной мотивации (разыгрывание призов) или при нарушении сигналов обратной связи (применение допинга, с. 704).

26.6. Изменения работоспособности

Циркадианный ритм

Многие факторы, определяющие физическую и умственную работоспособность, систематически изменяются в течение дня. В обычных условиях эти ритмы часто «*маскируются*» внешними влияниями, поэтому в большинстве экспериментов по выявлению ритмов обследуемого полностью изолируют от окружающей среды. Такие опыты показали, что внутренний «циркадианный» ритм синхронизован с 24-часовым суточным циклом посредством внешних «*увлекающих*» (задающих ритм) *факторов* различного характера. Систематические исследования изменений работоспособности в течение суток в условиях работы или лабораторных тестах позволили выявить значительные вариации не только от одного человека к другому, но также и в зависимости от возникающих потребностей. Кривая, которую часто приводят, чтобы продемонстрировать связь между готовностью к работе и временем суток (рис. 26.18), представляет собой усредненные результаты, полученные для различных лиц в течение 19 лет в опытах по оценке частоты ошибок при определении показаний газовых счетчиков. Эту кривую *ритма среднего уровня внимания* в течение суток, полученную для небольшой группы людей, нельзя распространять на всех людей и на все виды трудовой деятельности.

Сменная работа

Наиболее распространенная форма сменной работы – это трехсменная система. Сутки разделяют на три 8-часовые рабочие смены, обычно начинающиеся в 6, 14 и 22 ч [14, 31]. У лиц, работающих в разные смены, происходит *десинхронизация внешних сигналов, задающих ритм* (см. с. 143), причем *природные* сигналы, зависящие от вращения Земли, не меняются, а некоторые *социальные* сдвигаются

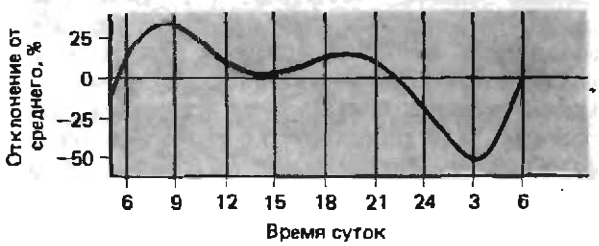

Рис. 26.18. Колебания «физиологической готовности к работе» в течение суток. По оси ординат – отклонение (в %) от среднесуточного значения (по [5])

в зависимости от смены. Трудности в адаптации особенно заметны в первые дни после изменения смены. Показано, что люди никогда не приспосабливаются к сменной работе на уровне своих биологических ритмов. При этом наиболее серьезные проблемы у работающих в разные смены возникают вследствие неадекватного (как количественно, так и качественно) сна, неудовлетворительного питания (по составу и времени приема пищи), а также отрыва от деятельности, связанной с семьей и отдыхом.

Люди различаются по способности приспосабливаться к постоянной ночной или сменной работе. Многие могут переносить постоянную ночную работу (например, в ресторанах, редакциях, больницах) без особых трудностей, а другим это тяжело. Подходит ли данный человек для сменной работы – в силу предрасположенности, особенностей личной жизни и характера работы – часто становится ясно лишь через несколько месяцев после ее начала. Непригодность может проявляться, например, в *функциональных расстройствах*. Человек, оказавшийся непригодным к этому виду деятельности, должен, не откладывая надолго, перейти на работу, не требующую сменной системы.

Идеального сменного режима не существует, как это видно из разнообразия существующих систем. Причина заключается в значительной вариабельности оказывающих влияние факторов – с точки зрения как самого работника, так и требований, предъявляемых работой. Когда предложения, направленные на совершенствование трудового процесса, не учитывают должным образом сложностей сложившейся системы и дополнительных условий, они редко обеспечивают успех.

Сменная работа часто неизбежна, например, в промышленности, а также в других профессиональных сферах (больницы). В этих случаях труд и отдых должны быть распланированы таким образом, чтобы удовлетворялись *повышенные потребности* сменных и ночных работников *в восстановлении сил*.

Менструальный цикл

Вопреки распространенному мнению закономерная связь между работоспособностью и менструальным циклом отсутствует [7]. Обследования спортсменок показали, что у отдельных лиц работоспособность меняется в течение менструального цикла, однако сравнение данных, полученных для многих женщин, показало, что изменения работоспособности не коррелируют с какой-то конкретной фазой цикла. Максимальные спортивные достижения отмечаются в каждой фазе. Поэтому, готовясь к ситуациям, требующим физической нагрузки, нецелесообразно, за исключением отдельных случаев, вызывать *сдвиг цикла*.

Поддержание и повышение работоспособности

Поддержание работоспособности. В этом отношении следует учитывать влияние нескольких факторов и среди них – правильного *выбора рабочей нагрузки* и распределения перерывов, оптимального *питания*, а также качественной и количественной полноценности сна [41] (см. с. 145). Неправильная диета и нарушенный сон часто влияют на работоспособность и общее самочувствие у жителей промышленно развитых стран. Поэтому медики, в задачи которых входит контроль за здоровьем рабочих и спортсменов, могут внести очень ценный вклад в поддержание их работоспособности на высоком уровне. То, как человек проводит **свободное время и отпуск**, также влияет на работоспособность. Поскольку рабочая неделя у большинства групп населения укорочена и остается время для других занятий, этот фактор будет становиться все более важным.

Повышение работоспособности. *Истинное* увеличение работоспособности может быть достигнуто *только тренировкой*; другие мероприятия дают лишь *кажущееся* повышение за счет мобилизации резервов, защищенных вегетативной нервной системой (с. 700). Эта защита может быть преодолена, например, при особой мотивации, в экстренных ситуациях или под действием фармакологических препаратов.

Введение допинга. Этот термин означает попытку повысить работоспособность с помощью фармакологических препаратов. Считают, что некоторые вещества способны *мобилизовать резервы, защищенные вегетативной нервной системой*; к ним относятся препараты, имитирующие эффект адреналина (т. е. вызывающие искусственную реакцию тревоги) или подавляющие контроль по механизму обратной связи и, следовательно, передачу информации о симптомах истощения либо нарушающие обработку информации (психоактивные препараты). Употребление допинга, таким образом, связано со значительным **риском для здоровья** [9]. Стимуляторы вызывают тяжелые функциональные расстройства, служат причиной постоянных нарушений здоровья и даже коллапса, приводящего к смерти. Кроме того, существуют значительные разногласия в отношении того, может ли применение таких стимуляторов в *спорте высокого класса* вообще дать желаемый результат или близкий к нему.

Анаболики представляют собой вариант допинга; эти вещества воспроизводят анаболический эффект мужских половых гормонов, увеличивая и ускоряя образование белка в мышцах. Риск для здоровья заключается в их побочном влиянии на гормональный баланс и возможности повреждения сухожилий, связок и суставов из-за перегрузок.

26.7. Тренировка

Адаптивные процессы при тренировке

Определения. Термин *тренировка* означает здесь многократное выполнение человеком определенной физической или умственной работы независимо от того, принимает ли оно форму систематических занятий или происходит самопроизвольно в течение повседневной жизни. Тренировка приводит к активации *адаптивных процессов* в организме, способствующих сохранению или повышению работоспособности [1, 10, 17, 28].

Процесс тренировки можно описать с помощью схемы, представленной на рис. 26.1 (с. 689): определенный *объем тренировки* задается нагрузкой, тренировка представляет собой форму работы, а состояние тренированности выражается в долговременной адаптации ряда физиологических систем. *Состояние тренированности*, однако, не эквивалентно *работоспособности*. Некоторые люди после интенсивной тренировки, находясь на высоком уровне тренированности, оказываются способными выполнять работу, по интенсивности и тяжести лишь незначительно превышающую средний уровень, тогда как другие выполняют значительно более утомительную работу при очень малой тренированности. Причина этого, безусловно, заключена в том, что работоспособность определяется также и *талантом*. Этот термин включает в себя все влияющие на работоспособность факторы, которые от *тренировки не зависят*. Такие характеристики являются либо врожденными, либо приобретенными и закрепленными в раннем детстве. Таким образом, работоспособность в любое время зависит как от тренированности, так и от таланта.

Повышение работоспособности, достигаемое тренировкой, зависит от *объема тренировки* – т. е. от ее *интенсивности* и *длительности*. Как схематически показано на рис. 26.19, работоспособность человека при постоянном объеме тренировки существенно возрастает уже в начальном периоде тренировки. В дальнейшем работоспособность повышается еще в некоторой степени, пока не достигнет стабильного *устойчивого уровня* (плато) (**предел работоспособности**). По достижении этого уровня дальнейшее повышение работоспособности возможно лишь в том случае, если нарастает объем тренировок. Стабильный уровень, который достигается путем предельного увеличения объема тренировок, отражает **максимум работоспособности**; продолжение тренировки не дает большего эффекта.

Эта временна́я кривая применима в принципе ко всем формам тренировки. Физиологические сдвиги, вызванные адаптацией в период тренировки, могут изменяться в обратном направлении после его прекращения. В случае адаптивных изменений сердечно-сосудистой и мышечной систем *быстро приобретаемое состояние тренированности столь же быстро утрачивается*. Приобретенные процессы координации, связанные с деятельностью центральной нервной системы, более устойчивы. *Двигательные стереотипы* (например, письмо или игра на фортепиано), раз усвоенные, *утрачиваются очень медленно*, даже если их не практикуют годами.

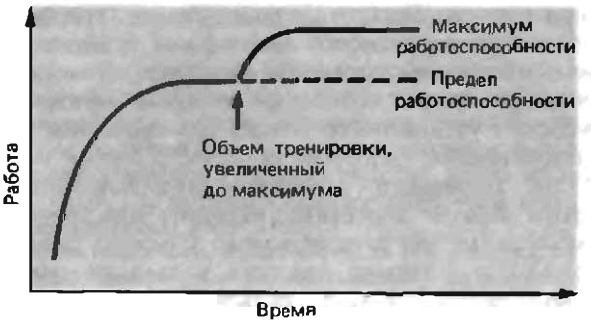

Рис. 26.19. Схема, иллюстрирующая определение предела работоспособности и максимальной работоспособности

Целенаправленная тренировка. Основной принцип заключается в том, что следует тренировать конкретную последовательность движений, в отношении которой желательно увеличить работоспособность. Только такая целенаправленная тренировка обеспечивает *оптимальную адаптацию всех компонентов*, важных для той или иной специальной работы. Чтобы усовершенствовать навыки выполнения хирургических операций, следует оперировать, а для повышения работоспособности при гребле надо больше грести. Другие формы тренировки полезны лишь в качестве дополнения.

Специальные формы тренировки. Программы тренировки со специальными целями, например на *выносливость*, *дальность* и *силу*, улучшают работоспособность только в отношении того, на что они рассчитаны. Процессы адаптации, связанные с тренировкой, существенно варьируют в зависимости от ее содержания. Может происходить адаптация скелетных мышц (метаболические изменения или увеличение площади поперечного сечения), сердца (сердце спортсмена) или дыхательной системы (увеличение максимальной дыхательной способности) либо нервной системы (внутри- и межмышечная координация). Бóльшая часть этих изменений очень существенна для повышения работоспособности. Например, у спортсмена, тренирующегося на выносливость, должен повыситься сердечный выброс, однако это само по себе не улучшит общую работоспособность, зависящую от большого числа других факторов.

Степень адаптации. Для того чтобы оценить степень адаптации, достигнутой систематической тренировкой, необходимо знать, каково было *исходное состояние* тренирующегося. Каждый здоровый человек в своей ежедневной деятельности подвергается воздействию *разнообразных тренирующих стимулов*; хотя они и невелики, их значение не следует недооценивать. На влияние этих стимулов ясно

указывает тот факт, что *неподвижность* (например, при наложении гипсовой повязки или при длительном постельном режиме) приводит к *атрофии мышц*. Очевидно, что любое снижение активности вызывает ухудшение состояния тренированности и, следовательно, работоспособности, а любое нарастание активности – улучшение этих показателей. Таким образом, состояние адаптации, или тренированности, различается не только у разных индивидов, но и у одного человека в зависимости от характера и величины повседневной активности.

Тренировка на выносливость вызывает отчетливые изменения многих физиологических показателей (табл. 26.2). Из них наиболее резко выражено увеличение сердечного объема (дилатация сердца) и массы сердца (гипертрофия мускулатуры стенки). Эта вызванная тренировкой адаптация сердца (*сердце спортсмена*) не является патологической, хотя когда-то ее ошибочно объясняли сердечной недостаточностью. У спортсменов, тренирующихся на выносливость, происходит также отчетливое повышение жизненной емкости легких, хотя оно вряд ли связано с работоспособностью. Главный фактор в работоспособности, требующей выносливости, – это адекватное поступление кислорода в мышцы, которое определяется максимальным сердечным выбросом, а не дыханием.

Таблица 26.2. Сравнение физиологических параметров двух мужчин в возрасте 25 лет с массой тела 70 кг в случае интенсивной тренировки выносливости и без нее

Параметр	Нетренированный	Тренированный
Частота сокращений сердца в покое лежа, мин$^{-1}$	80	40
Максимальная частота сокращений сердца, мин$^{-1}$	180	180
Ударный объем в покое, мл	70	140
Максимальный ударный объем, мл	100	190
Сердечный выброс в покое, л/мин	5,6	5,6
Максимальный сердечный выброс, л/мин	18	35
Объем сердца, мл	700	1400
Масса сердца, г	300	500
Максимальный минутный объем дыхания, л/мин	100	200
Максимальное потребление кислорода, л/мин	2,8	5,2
Объем крови, л	5,6	5,9

Способность к тренировке и возраст. По мере старения человека его способность к тренировке снижается. Однако она зависит не только от возраста, но и от индивидуальных характеристик, поэтому в каждой возрастной группе есть люди, особенно хорошо или особенно плохо отвечающие на стимуляцию, обусловленную тренировкой. В любом случае регулярная тренировка может заметно задерживать снижение работоспособности, связанное с возрастом; даже если тренировки начинаются в пожилом возрасте, они все же могут повысить работоспособность.

Недостаток движения; лечебная физкультура

Недостаток движения приводит к потере физической работоспособности из-за атрофии мышц, ухудшения состояния тренированности на выносливость и т. д. Пониженная работоспособность, однако, *не говорит о болезни*, точно так же как повышенная работоспособность не означает, что человек отличается особенно хорошим здоровьем. Физическая активность позволяет увеличить работоспособность, но в то же время она может нанести и ущерб здоровью (профессиональные болезни, спортивные травмы). Необходимо проводить медицинский контроль, особенно при длительной напряженной работе.

Недостаток движения (*гиподинамия*) часто представляет собой важный в эпидемиологическом отношении *фактор риска*. В отличие от таких факторов риска, как курение, повышенное давление, ожирение, сахарный диабет и нарушенный жировой обмен, которые признаны основными и *сами по себе* коррелируют со значительным снижением среднестатистической продолжительности жизни, *риск, обусловленный недостатком движения*, остается предметом *полемики* [26, 43]. Возможно, что физическая активность имеет некоторое профилактическое значение в случае любого фактора риска – например, при типичных осложнениях, наблюдаемых у больных, страдающих гипертензией и метаболическими нарушениями.

Лечебная физкультура. Кроме профилактического значения, упражнения могут иметь и лечебную ценность, как, например, тренировка для повышения выносливости у людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и гимнастические упражнения при заболеваниях двигательного аппарата. Однако следует использовать физические упражнения в лечебных целях у больных только по рекомендации врача и под строгим врачебным контролем. Желаемые лечебные и профилактические эффекты следует сопоставить с риском травм при спортивных занятиях – учитывая то, что многие люди (хотя и не все) считают, что физическая активность способствует улучшению их общего самочувствия.

26.8. Тесты на работоспособность и пригодность

Проведение тестов (проб) служит способом определения некоторых характеристик личности или по-

ведения при исследованиях в области физиологии труда и спорта, а также при клинических исследованиях и диагностике [15]. Некоторые тесты более информативны, чем другие, причем имеются *различные критерии* для оценки пригодности теста. *Главные из этих критериев* – объективность, надежность и достоверность; к *второстепенным* относятся степень стандартизации, сравнимость и экономичность [15].

Главные критерии ценности тестов

Объективность. Для объективного теста характерно то, что его результаты *не зависят от исследователя*. Многие методики проб не рассчитаны на полную объективность, поэтому невозможны их проведение и анализ полностью на базе компьютера.

Надежность. С помощью этого критерия оценивают, с какой точностью определены характеристики того или иного человека либо особенности его поведения. Надежность имеет несколько аспектов и зависит от таких факторов, как сущность теста и работа исследователя.

Достоверность. Достоверность теста – это степень реальности, с которой он позволяет оценить конкретные свойства индивида или его поведения. Достоверность также имеет несколько аспектов.

Например, необходимо убедиться в том, что тест на работоспособность действительно позволяет измерить работоспособность, а клиническая проба определить конкретный признак заболевания. Это можно проделать путем сравнения результатов, полученных другим независимым способом (*внешний критерий*), достоверность которого установлена. При разработке новых методик для тестов их *достоверность обычно представляет наиболее трудную проблему*. Недостаточно продемонстрировать *правдоподобие* теста, так как тесты, казавшиеся правдоподобными, неоднократно служили причиной неверных выводов и были в результате признаны неудовлетворительными.

В качестве *примера* рассмотрим определение *жизненной емкости легких*, спирометрическое измерение которой объективно и дает воспроизводимые результаты - но только при том условии, что обследуемый сотрудничает с проводящим тестирование. Поскольку многие спортсмены, тренированные на выносливость, обладают необычно большой жизненной емкостью легких, следующий принцип теста может показаться правдоподобным: «Измерение жизненной емкости легких позволяет определить работоспособность человека в отношении деятельности, требующей выносливости». Однако оперные певцы и музыканты, играющие на духовых инструментах, также имеют жизненную емкость легких, превышающую норму, хотя и не обладают необычно высокой выносливостью с точки зрения спортивной физиологии. Жизненную емкость легких можно увеличить, прибегнув к соответствующим дыхательным упражнениям, которые вряд ли могут улучшить показатели работоспособности в пробах на выносливость (с. 699). Если жизненную емкость легких оценивать по внешнему критерию «времени, необходимому для того, чтобы пробежать 5000 м» (типичный вид спорта, требующий выносливости), то ни оперный певец, ни тромбонист не смогут хорошо справиться с этой нагрузкой. Более приемлемая характеристика теста для определения жизненной емкости легких состоит в следующем: «Величина жизненной емкости легких служит показателем максимального объема воздуха, выдыхаемого при одном дыхательном движении; она зависит от механики дыхания у данного человека». Это, таким образом, тест на механику дыхания, а не на работоспособность для видов деятельности, требующих выносливости.

Если надежность и достоверность теста высоки, с его помощью можно легко различать испытуемых по степени развития данного признака, т.е. возможны правильные положительные и отрицательные решения. *Однако никогда не бывают правильными все 100% решений.* Критериями правильности решений служат специфичность и чувствительность теста. **Специфичность** означает степень, в какой тест обеспечивает принятие правильных отрицательных решений (рассчитывается как отношение числа правильных отрицательных решений к общему числу лиц, у которых данный признак отсутствует). **Чувствительность** означает, в какой степени тест обеспечивает принятие правильных положительных решений (рассчитывается как отношение числа правильных положительных оценок к общему числу лиц, у которых выявляется данный признак).

Проблема нормы

Диагноз часто можно поставить только тогда, когда имеется представительная величина для сравнения. На практике установить нормы для сравнения оказывается значительно сложнее, чем кажется (ср. [16] и *нормальный вес*, с. 737). Недостаточно произвольно отобрать «*здоровых*» *лиц* и принять *среднюю величину*, полученную при их обследовании, за норму. Это обусловлено следующими причинами. 1. Понятие «здоровый человек» недостаточно точно определено (с. 688). 2. Естественная *индивидуальная вариабельность* весьма существенна даже для здоровых людей в зависимости, например, от биологических ритмов, возраста и пола. 3. Следует учитывать также и *внутрииндивидуальную вариабельность*; например, после физической работы можно наблюдать существенные отклонения от нормы в отсутствие каких-либо патологических изменений. 4. Отклонения от нормы не обязательно связаны с патологией, так как состояния нормальный – здоровый и ненормальный – больной часто разделены широкой областью состояний «ненормальный – здоровый» без четких границ с обоих концов.

Тесты на работоспособность

Физиологические тесты на работоспособность – это диагностические процедуры для определения физической работоспособности; подобно многим диагностическим процедурам, они несут некоторый элемент *риска*. В то время как эргометрические тесты с максимальной нагрузкой, выполняемые до момента предельного физического утомления, представляют незначительный риск для здорового чело-

века, больные оказываются в этом отношении более уязвимыми, и их тестирование должно производиться только по медицинским показаниям и под наблюдением врача. Существует много видов физиологических проб [18, 30, 32]; все их невозможно здесь описать. Мы ограничимся тремя тестами, наиболее часто используемыми для оценки работоспособности при деятельности, требующей выносливости. Эти пробы отвечают установленным тестовым критериям.

Максимальное потребление кислорода ($\dot{V}_{O_2}$ max). Максимальное потребление кислорода служит показателем *аэробной работоспособности организма.* Его определяют в условиях *непрерывной или ступенчато увеличиваемой эргометрической нагрузки.* Потребление кислорода сначала равномерно нарастает, а затем выравнивается при переходе в состояние истощения (максимальное потребление кислорода, с. 692). Среднее потребление кислорода в области *стабильного уровня* для взрослого мужчины при массе тела 70 кг составляет около *3,0 л/мин*, или *43 мл·мин$^{-1}$·кг$^{-1}$*. Интенсивной тренировкой выносливости можно довести максимальное потребление кислорода до уровня, вдвое превышающего эту величину.

Физическая работоспособность (PWC_{170} **или** W_{170}). Этот тест также проводится при непрерывной или ступенчато возрастающей работе на эргометре; критическим показателем служит работа в тот момент, когда частота пульса достигает 170 ударов в минуту. Поскольку максимальная частота сокращений сердца снижается с возрастом, данные, получаемые для пожилых людей, либо экстраполируют относительно 170 мин$^{-1}$, либо выражают относительно более низкой стандартной частоты, например 130 мин$^{-1}$ (т.е. PWC_{130}). Размерность результата пробы – ватты. Достоверность этого теста та же, что и определения максимального потребления кислорода. Хотя PWC-тест менее надежен, чем измерение максимального потребления кислорода, он особенно пригоден для массовых обследований, так как экономичен с точки зрения затрат времени и средств. Для лиц, не занимающихся спортом, в возрасте от 20 до 30 лет получены следующие средние величины: для женщин – *2,3 Вт/кг*, для мужчин – *2,8 Вт/кг* массы тела. Интенсивной тренировкой выносливости можно удвоить эти величины.

Аэробно-анаэробный переход и анаэробный порог. При увеличении эргометрической работы полезно измерять уровень нагрузки, при котором *концентрация лактата* в крови превысит величины 2 и 4 ммоль/л (начало перехода и порог соответственно, с. 698). Результат этого теста более информативен, чем максимальное потребление кислорода при *длительной* (порядка часов) *работе*, требующей выносливости. У мужчин в возрасте 20–30 лет аэробно-анаэробный переход достигается при нагрузке порядка *1,25 Вт/кг*, а анаэробный порог – приблизительно при *2,5 Вт/кг* массы тела. Нагрузка, при которой достигается анаэробный порог, выраженная в процентах от нагрузки, при которой потребление кислорода становится максимальным, характеризует *зависимые от тренировки процессы адаптации* в мышцах (состояние тренированности). Эта величина у нетренированных лиц составляет около 50–60%, а у высокотренированных в видах спорта, требующих выносливости, – около 80%.

Объем сердца. Объем сердца в покое можно определить *рентгенографически* или при помощи *ультразвукового исследования.* Эта величина *не* является непосредственным показателем работоспособности она лишь указывает на степень адаптации сердца к тренировкам на выносливость (т.е. *состояние тренированности на выносливость*). Объем сердца здорового человека, не занимающегося спортом, составляет около *10 мл/кг* массы тела. Объем сердца спортсмена с высокой тренированностью на выносливость может почти в два раза превышать эту величину (см. сердце спортсмена, с. 706).

Значение массы тела. Результаты тестов на работоспособность часто выражают с учетом массы тела (относительные величины). Однако это обобщение непригодно для оценки индивидуальных случаев; следует принимать во внимание требования, предъявляемые конкретной задачей. Это необходимо по следующим причинам.

1. Когда человек перемещает только массу собственного тела, физиологические параметры работы у разных лиц можно наилучшим образом сопоставить, соотнеся их с массой тела.
2. Для случая переноски тяжестей полезнее выражать результаты по отношению к абсолютной работоспособности или к общей массе (масса тела плюс масса груза).
3. Если необходимо оценить работоспособность мускулатуры, предпочтительно соотнести результаты с массой мышц (с которой коррелирует «безжировая масса тела», с. 738).

Интерпретация тестов на работоспособность. После того как установлены надежность и достоверность теста, можно делать точные и информативные выводы на основе его результатов, однако существуют два ограничения.

1. Строго говоря, результат теста применим только к тому виду работы, который подвергается тестированию. Выводы о работоспособности при других нагрузках оправданны только в том случае, если факторы, определяющие характер работы, в значительной степени сходны, причем можно ожидать, что такой перенос всегда будет сопровождаться потерей достоверности.
2. Результаты теста относятся только к работоспособности в момент проведения пробы.

Во многих случаях, однако, больший интерес представляет *будущая работоспособность* – например, при поисках лиц, обладающих определенным профессиональным талантом или способностью к какому-то виду спорта. Поиск людей, обладающих необходимыми данными для выполнения работы, может преследовать две основные цели;

1) найти лиц, которые уже *в настоящее время* без обучения или тренировки *полезны* для выполнения конкретных задач; в этом случае имеющаяся в настоящее время работоспособность должна близко

соответствовать требованиям задачи;

2) найти людей, чей *талант* (естественные способности) позволяет предполагать, что путем тренировки и обучения они смогут *в будущем стать полезными* для выполнения какой-либо работы, так что в дальнейшем можно ожидать соответствия между рабочими показателями и требуемыми характеристиками.

Тесты на пригодность. *Способность, имеющуюся в настоящее время,* можно оценить с помощью практических тестов, в которых за человеком наблюдают при выполнении им требуемой работы в течение более или менее продолжительного времени, или с помощью набора тестов, позволяющего оценить каждый вид способностей, необходимых для выполнения задания. Ни в одном случае нельзя делать прогнозы об увеличении *будущей* работоспособности.

Если требуется оценить *работоспособность в будущем,* после прохождения обучения или тренировки, необходимо использовать *тесты для выявления способностей,* результаты которых не зависят от тренировки. Тесты, которые строго отвечают этим критериям, чрезвычайно редки. Результаты большинства *тестов на пригодность* («талант»), включая определение умственного развития, можно улучшить специальной тренировкой.

Особый вид тестирования – это медицинское обследование работающих в целях их безопасности и сохранения здоровья; в этом случае пригодность к выполнению работы определяют с точки зрения общего состояния здоровья – как в момент найма, так и периодически во время работы.

Прогноз работоспособности. Если определить имеющиеся в настоящее время способности с помощью тестов достаточно трудно, то еще сложнее оценить будущие способности. В некоторых ситуациях можно предсказать будущую работоспособность для групп людей, однако возникают существенные ограничения, когда речь идет об отдельном человеке. Поэтому любые прогностические задачи для выявления скрытого таланта у отдельного лица – будь то к работе или к спорту – могут дать лишь очень неполную информацию. Оценку работоспособности человека в настоящем или будущем не следует *воспринимать слишком буквально.* Уровни работоспособности всегда зависят от *многих факторов*, и редко можно быть уверенным, что результаты теста отражают их все. Кроме того, природа делает внезапные скачки; многие люди обнаруживают способность к самосовершенствованию. Прогнозу работоспособности не следует доверять больше, чем, скажем, прогнозу погоды, – а ведь последний основывается на исследованиях в течение десятилетий.

В заключение, учитывая широко распространенную в промышленности и спорте тенденцию оценивать пригодность с помощью обширных наборов тестов и компьютерного анализа, следует отметить, что главное, от чего зависит прогноз, – это *достоверность* тестов и *трактовка* результатов, а *не объем* программы тестирования.

Итоговый тест. Завершая изложение вопроса, необходимо высказать предупреждение: при выборе человека, пригодного к выполнению конкретной задачи, важно учесть конечный результат. Пригодность определяется действительным уровнем работоспособности, а совсем не тем, что этого человека предварительно отобрали на основании каких-либо тестов или по другим критериям. Предварительный отбор может помочь в выборе круга возможных вариантов для конкретного человека, однако никогда нельзя исключить ошибки в том или ином направлении.

26.9. Литература

Учебники и руководства

1. *Astrand P.-O. Rodahl K.* Textbook of work physiology. New York. McGraw-Hill, 1977.
2. *Baust W.* (ed.). Ermüdung, Schlaf und Traum. Frankfurt/M: Fischer, 1971.
3. *Franz I.-W.* Ergometrie bei Hochdruck- und Koronarkranken in der täglichen Praxis. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. Springer, 1984.
4. *Galbo H.* Hormonal and metabolic adaptation in exercise. Stuttgart-New York. Thieme, 1983.
5. *Graf O.* Arbeitsablauf und Arbeitsrhythmus. In: [14].
6. *Grandjean E.* Physiologische Arbeitsgestaltung. Thun-München. Ott, 1979.
7. *Hildebrandt G.* (ed.). Biologische Rhythmen und Arbeit. Wien-New York. Springer, 1976.
8. *Hollmann W.* Höchst- und Dauerleistungsfähigkeit des Sportlers. München. Barth, 1963.
9. *Hollmann W.* (ed.). Zentrale Themen der Sportmedizin. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. Springer, 1986.
10. *Hollmann W., Hettinger T.* Sportmedizin – Arbeits- und Trainingsgrundlagen. Stuttgart-New York. Schattauer, 1984.
11. *Keul J., Doll E., Keppler D.* Muskelstoffwechsel. München. Barth, 1969.
12. *Keul J., Berg A.* Energiestoffwechsel und körperliche Leistung. In: [9].
13. *Keul J., Haralambie G.* Energiestoffwechsel und körperliche Leistung. In: *Hollmann W.* (ed.). Zentrale Themen der Sportmedizin. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1977.
14. *Lehmann G.* (ed.). Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Bd. 1: Arbeitsphysiologie. Berlin-München-Wien. Urban & Schwarzenberg, 1961.
15. *Lienert G. A.* Testaufbau und Testanalyse. Weinheim-Berlin-Basel. Beltz, 1969.
16. *Löllgen H.* Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik. Wehr/Baden. Ciba Geigy, 1983.
17. *Marees H. de.* Sportphysiologie. Köln-Mühlheim. Tropon, 1979.
18. *Mellerowicz H.* (ed.). Ergometrie. München-Berlin-Wien. Urban & Schwarzenberg, 1979.

19. *Müller E. A.* Die physische Ermüdung. In: [14].
20. *Nadel E. R.* Problems with temperature regulation during exercise New York. Academic Press, 1977.
21. *Nöcker J.* Physiologie der Leibesübungen für Sportlehrer, Trainer, Sportstudenten, Sportlärzte (4. neubearb. Aufl.), Stuttgart. Enke, 1980.
22. *Reichel G., Bolt H. M., Hettinger T., Selenka F., Ulmer H.-V., Ulmer W. T.* (eds.). Grundlagen der Arbeitsmedizin. Stuttgart-Berlin-Köln-Mainz. Kohlhammer, 1985.
23. *Rohmert W.* Untersuchung über Muskelermüdung und Arbeitsgestaltung. Berlin-Köln-Frankfurt/M. Beuth, 1962.
24. *Rohmert W., Rutenfranz J.* (eds.). Praktische Arbeitsphysiologie. Stuttgart-New York. Thieme, 1983.
25. *Rutenfranz J.* Entwicklung und Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen. Basel-New York. Karger, 1964.
26. *Schwarz F. W.* (red.). Herz-Kreislauf-Vorsorgeprogramme in der Bundesrepublik Deutschland. Köln-Lövenich: Deutscher Ärzteverlag, 1977.
27. *Selye H.* The stress of life. New York. McGraw-Hill Book Company Inc., 1957.
28. *Stegemann J.* Exercise Physiology. Stuttgart-New York. Thieme, 1981.
29. *Thews G.* Der Atemgastransport bei körperlicher Arbeit. Wiesbaden. Steiner, 1984.
30. *Ulmer H.-V.* Zur Methodik, Standardisirung und Auswertung von Tests für die Prüfung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Köln-Lövenich. Deutscher Ärtzeverlag, 1975.
31. *Valentin H. Lehnert G., Petry H., Rutenfranz J., Stalder K., Weber G., Wittgens H., Woitowitz H.,* Arbeitsmedizin, Bd. 1 und 2, Stuttgart-New York. Thieme, 1985.
32. *Valentin H., Holzhauser K. P.* Funktionsprüfungen von Herz und Kreislauf. Köln-Lövenich. Deutscher Ärtzeverlag, 1976.
33. *Wenzel H. G., Piekarski C.* Klima und Arbeit. (2. Aufl.), München. Bayerisches Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, 1982.

Оригинальные статьи и обзоры

34. *Berger M., Berchtold P., Chappers H.-J., Drost H., Kley H.-K., Müller W. A., Wiegelmann W., Zimmermann-Telschow H., Gries F. A., Krüskemper L., Zimmermann H.* Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. Diabetologia, **13**, 355 (1977).
35. *Cannon W. B.* Die Notfallsreaktionen des sympathico-adrenalen Systems. Erg. Physiol., **27**, 380 (1928).
36. *Donald K. W., Lind A. R., McNicol G. W., Humphreys P. W., Taylor S. H., Stanton H. P.* Cardiovascular responses to sustained (static) contractions. Circulation Res. 20, Suppl., **1**, 1 - 15 (1967).
37. *Hulten B. Thorstensson A., Sjödin B., Karlsson J.* Relationship betwee isometric endurance and fibre types in human leg muscles. Acta physiol. scand., **93**, 135 (1975).
38. *Johnson J. M., Rowell L. B., Brengelmann G. L.* Modification of the skin blood flow-body temperature relationship by upright exercise. J. Appl. Physiol., **37**, 880 (1974).
39. *Klein G., Hilmer W., Moser B.,* Blutbild bei Ergometrie und Langstreckenlauf. Dt. Z. Sportmed., **29**, 8 (1978).
40. *Klimmer F., Aulmann H. M., Rutenfranz J.* Katecholaminausscheidung im Urin bei emotional und mental belastenden Tätigkeiten im Flugverkehrskontrolldienst. Int. Arch. Arbeitsmed., **30**, 65 (1972).
41. *Knauth P., Rutenfranz J.* Untersuchungen zum Problem des Schlafverhaltens bei experimenteller Schichtarbeit. Int. Arch. Arbeitsmed., **30**, 1 (1972).
42. *Lind A. R., McNicol G. W.* Cardiovascular responses to holding and carrying weights by hand and by shoulder harness. J. Appl. Physiol., **25**, 261 (1968).
43. *Rost R., Hollmann W.* Herz, Gefäßsystem und Sport. Der inf. Arzt, **6**, H. 1, 46 (1978).
44. *Rowell L. B.* Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. Physiol. Rev., **54**, 75 (1974).
45. *Seyfarth H.* The behaviour of motor units in healthy and paretic muscles in man. Acta psych. neurol. (Kbh.), **16**, 261 (1941).
46. *Ulmer H.-V.* Physiologische Grundlagen menschlicher Arbeit. In: [22].

Глава 27
ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Х.-Ф. Ульмер

Экологические факторы, способные оказывать влияние на людей, многочисленны и разнообразны. В результате их влияния активируются регуляторные механизмы, обеспечивающие быстрые *приспособительные реакции* в течение минут или часов либо долгосрочную *адаптацию*, длящуюся днями и неделями. Благодаря этим сдвигам люди могут жить и(или) работать на больших высотах и под водой – от полярных районов до экватора.

Влияние факторов окружающей среды, которые могут быть по своей природе физическими или химическими, введено в схему нагрузка–напряжение, представленную на рис. 26.1 (с. 689), как *экологическая нагрузка*. Организм реагирует на нее разными путями в соответствии с многообразием нагрузок. В число научных дисциплин, занимающихся подобными реакциями, входят токсикология, травматология, аллергология и физиология. Воздействие физических факторов первоначально вызывает реакцию физиологических регуляторных механизмов, но может также служить причиной заболевания или нарушения. В последующих разделах рассмотрен ряд основных физических экологических нагрузок, их значение для человека в процессе труда и отдыха и физиологические – а в некоторых случаях патологические – эффекты.

27.1. Высота; низкое давление

Три основных фактора создают нагрузку для людей на больших высотах: 1) пониженное парциальное давление кислорода, 2) повышенная солнечная радиация, 3) холод. Наиболее важный из них – постепенное падение парциального давления кислорода с увеличением высоты.

Кислородная недостаточность

Острая и хроническая гипоксия. По мере увеличения высоты атмосферное давление падает, тогда как концентрация кислорода остается постоянной до больших высот. Парциальное давление кислорода падает пропорционально снижению атмосферного давления; например, оно снижается до половины на высоте 5500 м над уровнем моря (табл. 27.1). Реакция организма на **кислородную недостаточность** зависит не только от выраженности последней, но также и от длительности нагрузки [10]. В зависимости от длительности воздействия различают **острую гипоксию** (например, при резкой потере давления внутри самолета или при неполадках в дыхательной аппаратуре), **быстро развивающуюся гипоксию** (например, при подъеме в фуникулере) и **хроническую гипоксию** (например, при длительном пребывании на больших высотах). Переносимость высоты зависит также от характера подъема; большие высоты легче переносятся, если человек достигает их активно (пешком), а не пассивно (на машине или самолете).

Высотная болезнь. Этот термин означает ряд физиологических расстройств, вызванных *кислородной недостаточностью*. Главные их симптомы – снижение умственной и физической работоспособности, быстрая утомляемость и ощущение дискомфорта.

Таблица 27.1. Атмосферное давление, парциальное давление вдыхаемого O_2 (увлажненный вдыхаемый воздух) и парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе на различных высотах над уровнем моря. В последнем столбце приведено содержание O_2, по которому можно воспроизвести соответствующее парциальное давление на уровне моря (100 мм рт. ст. ≈ 13,3 кПа)

Высота, м	Давление воздуха, мм рт. ст.	Парциальное давление O_2 во вдыхаемом воздухе, мм рт. ст.	Парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе, мм рт. ст.	Эквивалентная фракция O_2
0	760	149	105	0,2095
2000	596	115	76	0,164
3000	526	100	61	0,145
4000	462	87	50	0,127
5000	405	75	42	0,112
6000	354	64	38	0,098
7000	308	55	35	0,085
8000	267	46	32	0,074
10 000	199	32		0,055
14 000	106	12		0,029
19 000	49	0,4		0,014

Характерными признаками кислородной недостаточности на большой высоте являются: снижение волевого начала, сонливость, потеря аппетита, одышка, тахикардия, головокружение, рвота, головная боль и апатия (хотя может отмечаться и эйфория). В зависимости от *предрасположенности* данного человека и от конкретной *обстановки* эти симптомы могут выявляться по одному или в различных комбинациях. Их значение как *сигналов опасности* часто не осознается или недооценивается. *Особенно опасна медленно развивающаяся кислородная недостаточность*, в частности для человека в состоянии покоя, так как она может привести к потере сознания до появления каких-либо симптомов, служащих сигналом опасности.

Высотные пороги эффектов. Все эффекты кислородной недостаточности можно разделить по **4 зонам** высоты, разграниченным *порогами эффектов* [10] (рис. 27.1). Это подразделение, конечно, не жесткое, так как имеются различные переходные эффекты, а пороги могут сдвигаться за счет *акклиматизации* (с. 713) и *предрасположенности*.

Нейтральная зона. До высоты 2000 м физиологические функции, такие, например, как максимальная скорость динамической работы, страдают мало или вовсе не подвергаются влиянию.

Зона полной компенсации. На высотах между 2000 и 4000 м даже в покое становится заметной реакция на пониженное снабжение кислородом: несколько возрастают частота сокращений сердца, сердечный выброс и минутный объем дыхания. Увеличение этих показателей во время работы на таких высотах происходит в большей степени, чем на уровне моря, так что и физическая, и умственная работоспособность значительно снижаются.

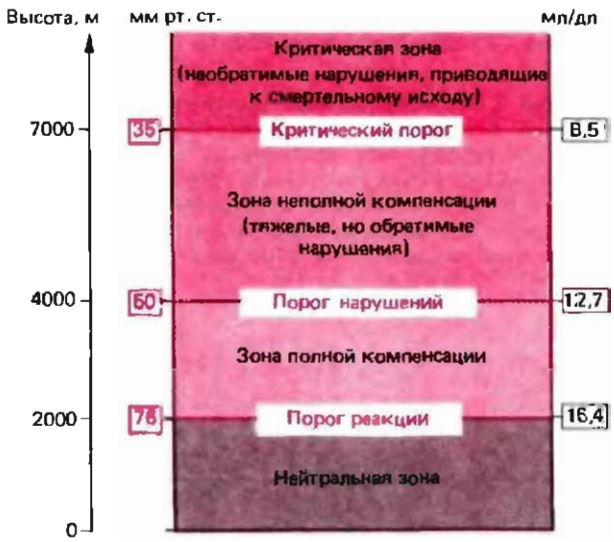

Рис. 27.1. Влияние кислородной недостаточности при подъеме на высоту. Числа, набранные красным,– парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе на соответствующей высоте; цифры, набранные черным,- содержание кислорода в газовых смесях, которое дает тот же эффект на уровне моря (ср. табл. 27.1). Данные представляют собой приблизительные величины для неакклиматизированных лиц (100 мм рт. ст. ≈ ≈ 13,3 кПа) (по [10])

Зона неполной компенсации (зона опасности). На высотах от 4000 до 7000 м у неакклиматизированного человека развиваются различные расстройства. По достижении *порога нарушений* (**предел безопасности**) на высоте 4000 м сильно падает физическая работоспособность, а также ослабевает способность к реакции и принятию решений. Возникают мышечные подергивания, снижается артериальное давление, постепенно затуманивается сознание. Эти изменения обратимы.

Критическая зона. Начиная с *7000 м* и выше, парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе становится ниже **критического порога** – 30–35 мм рт. ст. (4,0–4,7 кПа). Наступают потенциально летальные расстройства центральной нервной системы, сопровождающиеся бессознательным состоянием и судорогами; эти нарушения обратимы при условии быстрого повышения P_{O_2} во вдыхаемом воздухе. В критической зоне *решающее значение имеет длительность кислородной недостаточности*. Если гипоксия продолжается слишком долго, происходят нарушения в регулирующих звеньях ЦНС и наступает смерть.

Интоксикация, связанная с пребыванием на большой высоте. В зависимости от чувствительности человека это состояние может развиваться в отсутствие каких-либо других нарушений, начиная с высот 3000 м или более [7, 10]. Типичные его признаки, как и алкогольной интоксикации,– это эйфория, неспособность осознавать опасность и неадекватная оценка происходящего.

Полезное время пребывания в сознании. Когда на высотах, превышающих 7000 м, внезапно развивается кислородная недостаточность (например, при потере давления в кабине самолета), у человека в течение короткого промежутка времени («периода милосердия») сохраняются нормальные функции (табл. 27.2). В конце этого периода сознание нарушается, а затем следуют необратимые нарушения, приводящие к гибели.

Таблица 27.2. Время от прекращения подачи кислорода до момента потери сознания (полезное время пребывания в сознании) на высотах, превышающих 7000 м (по [10])

Высота, км	7	8	9	10	11	12	15
Время, мин	5	3	1,5	1	2/3	1/2	1/6

Дыхание чистым кислородом на высоте. Вдыхание кислорода сдвигает высотные пороги реакций в сторону возрастания, но не устраняет этих реакций. При дыхании чистым кислородом на высоте 14 км P_{O_2} во вдыхаемом газе составляет 106 мм рт. ст. (14,1 кПа). В мертвом пространстве при 37 °С P_{H_2O} составляет 47 мм рт. ст. (6,3 кПа, с. 000), так что на P_{O_2} во вдыхаемой газовой смеси остается 60 мм рт. ст. (8,0 кПа). В альвеолярном пространстве все еще содержится диоксид углерода, парциальное давление которого составляет около 30 мм рт. ст. (4,0 кПа, с колебаниями в зависимости от степени гипер-

вентиляции; с. 588), из-за чего еще более снижено P_{O_2}. Все, что остается,–это 30 мм рт. ст. (4,0 кПа), т.е. уровень ниже **критического порога гипоксии.** Если человек дышит чистым кислородом, этот предел достигается на высотах между 13 и 14 км, поэтому, чтобы подняться на бóльшую высоту, требуются *специальные костюмы* или *кабины с высоким давлением.*

Кратковременная адаптация к большой высоте

Гипоксия, обусловленная большой высотой (или другими обстоятельствами, например сердечной недостаточностью), вызывает развитие адаптивных реакций малой, промежуточной или большой длительности. Для кратковременных реакций требуется лишь несколько часов, тогда как истинная акклиматизация к большим высотам происходит за период от нескольких дней до месяцев (см. ниже).

Циркуляторные адаптивные сдвиги. На высоте 2000 и более метров частота сокращений сердца в покое возрастает и на высоте 6000 м достигает приблизительно 120 $мин^{-1}$. Ее увеличение, вызываемое нагрузкой, значительно больше, чем на уровне моря. **Ударный объем** меняется незначительно; наблюдается как его увеличение, так и снижение. Поэтому сердечный выброс в покое увеличивается несущественно, но значительно более отчетливо – при нагрузке.

Артериальное давление при нагрузке не меняется заметно с высотой. Однако в **легочной артерии,** особенно в покое, может происходить нарастание давления, связанное с отеком легких (сужение сосудов легких при гипоксии описано на с. 546 и 591).

Респираторные адаптивные сдвиги. В *условиях покоя* артериальная гипоксия вызывает слабую активацию дыхательной системы (с. 598); минутный объем дыхания на высоте 5000 м лишь приблизительно на 10% превышает сравнимую величину на уровне моря, хотя на высоте 6500 м он в 2 раза выше. При *нагрузке* минутный объем значительно возрастает. **Гипервентиляция** приводит к увеличению дыхательного коэффициента более чем до 1,0 (см. с. 660 и далее). Несмотря на гипервентиляцию, количество вдыхаемого кислорода (выражаемого как $\dot{V}_{O_2 СТДС}$) снижено, потому что минутный объем не увеличивается в той же степени, в какой происходит снижение P_{O_2}.

Адаптивные сдвиги в транспорте кислорода. Поскольку P_{O_2} в альвеолярном воздухе снижается по мере увеличения высоты (рис. 27.1), P_{O_2} в артериальной крови также падает. На высоте 2000 м в условиях покоя P_{O_2} в альвеолярном воздухе составляет 76 мм рт. ст. (10,1 кПа), а в артериальной крови – 73 мм рт. ст. (9,7 кПа); тем не менее **насыщение кислородом** гемоглобина в артериальной крови все еще составляет 93%. Два дополнительных фактора нарушают *транспорт кислорода.* Во-первых, гипервентиляция приводит к *респираторному алкалозу,* который вызывает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево (см. с. 613 и далее). Этот сдвиг способствует связыванию кислорода в легких, но мешает его выделению в тканях. Во-вторых, во время нагрузки *разность величин парциального давления O_2 в альвеолярном воздухе* и *артериальной крови* (AaD_{O_2}, с. 593) в легких увеличивается по мере нарастания потребления кислорода. При тяжелой работе она может достигать 15 мм рт. ст. (2,0 кПа). При условии что P_{O_2} в альвеолярном воздухе на высоте 2000 м равно 76 мм рт. ст. (10,1 кПа), любое увеличение AaD_{O_2} вызовет заметное падение насыщения артериальной крови кислородом в связи со сдвигом к участку с более крутым наклоном кривой диссоциации оксигемоглобина (с. 613). Во время тяжелой работы на высоте 2000 м насыщение кислородом составляет менее 90%, что соответствует P_{O_2} в артериальной крови ниже 65 мм рт. ст. (8,6 кПа); в результате этого максимальная работоспособность на высоте 2000 м снижается почти на 10% (и приблизительно на 20% на высоте 3500 м).

Адаптивные сдвиги кислотно-щелочного равновесия. Гипервентиляция при адаптации к большой высоте вызывает усиленное выделение диоксида углерода. Парциальное давление CO_2 в крови падает, и развивается **респираторный алкалоз** (с. 622). На высоте 4000 м P_{CO_2} в артериальной крови составляет около 30 мм рт. ст. (4,0 кПа); на высоте 6500 м оно равно лишь 20 мм рт. ст. (2,7 кПа), а pH артериальной крови становится выше 7,5. *Избыток оснований* (BE) не меняется при остром стрессе, обусловленном подъемом на большие высоты.

Акклиматизация к большой высоте

Жизнь в условиях высокогорья в течение более или менее длительных периодов времени приводит к адаптивным изменениям в сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной и кровеносной системах. Эти изменения представляют собой в основном *реакции на артериальную гипоксию* и *респираторный алкалоз.* Отмечены существенные индивидуальные различия в величине и динамике этих изменений, которые могут проходить через фазу избыточных сдвигов (например, в эритропоэзе). Для полной акклиматизации необходимо от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако, как показывают экспедиции, даже за несколько недель можно достаточно акклиматизироваться и, следовательно, приобрести толерантность к высоте. В общем, благодаря акклиматизации люди могут находиться в течение короткого времени без специального оборудования на высотах, где в противном случае их ждала бы

гибель. Акклиматизированные альпинисты способны проводить некоторое время на высотах, превышающих 8000 м, без кислородного аппарата, а некоторые люди могут подниматься до высоты почти 8900 м; однако предельная высота, на которой можно пребывать в течение длительного времени, значительно меньше.

Наиболее высокогорные поселения людей находятся в Андах на высоте приблизительно 5300 м. Это, по-видимому, наибольшая высота, которую способен постоянно выдерживать человек. Однако к регулярной работе на больших высотах организм, очевидно, приспосабливается легче, чем к постоянному проживанию, ведь существуют шахты, действующие на высоте 6200 м. Вероятно, регуляция дыхания (с участием мышечных рецепторов, с. 600) может обеспечивать состояние физиологической устойчивости к высоте во время работы, но не в условиях покоя [11]. Среди жителей высокогорных селений в течение столетий происходил естественный отбор; уровень их акклиматизации, вероятно, можно считать максимально достижимым в результате адаптации. Для изучения сопровождающих акклиматизацию физиологических изменений обследовали жителей города Морокоча, расположенного в Андах на высоте 4540 м [5]. Результаты представлены в табл. 27.3 в сравнении с данными для жителей низменной местности (Лима).

Акклиматизация сердечно-сосудистой системы. В начальной фазе акклиматизации увеличивается частота сокращений сердца в покое; затем она снижается и на высотах до 5000 м может стабилизироваться на уровнях ниже исходного. Ударный объем существенно не меняется, соответственно сердечный выброс в покое изменяется мало, а максимальный сердечный выброс уменьшается.

Таблица 27.3. Различные параметры крови, дыхания и кровообращения у жителей высокогорного селения (Морокоча) и города, расположенного на низменности (Лима); все данные получены для состояния покоя (100 мм рт. ст. ≈ 13,3 кПа) (по [5])

Параметры	Высота	
	4540 м	0 м
Кровь:		
Эритроциты, млн/мкл	6,44	5,11
Ретикулоциты, тыс/мкл	46	18
Тромбоциты, тыс/мкл	419	401
Лейкоциты, тыс/мкл	7,0	6,7
Гематокрит, %	60	47
Содержание гемоглобина, г/л	201	156
Объем крови, мл/кг	101	80
Объем плазмы, мл/кг	39	42
pH артериальной крови	7,39	7,41
Буферные основания, ммоль/л	45,6	49,2
Минутный объем дыхания TDOH ($л \cdot мин^{-1} \cdot кг^{-1}$)	0,19	0,13
P_{O_2} в альвеолярном воздухе, мм рт. ст.	51	104
P_{CO_2} в альвеолярном воздухе, мм рт. ст.	29,1	38,6
Насыщение артериальной крови O_2, %	81	98
Частота сокращений сердца, $мин^{-1}$	72	72
Кровяное давление, мм рт. ст.	93/63	116/79

Респираторная акклиматизация. Поскольку акклиматизация длится неделями, система регуляции дыхания становится все более *чувствительной* к кислородной недостаточности в артериальной крови и повышенному P_{CO_2}. Это изменение заметно по тому, что становится невозможным задерживать дыхание на столь же длительное время, как в условиях равнины, и кривая CO_2–реакция изменяет свой вид (сдвигается влево и имеет более крутой наклон; с. 598). Однако у людей, постоянно живущих на больших высотах, дыхательные реакции на недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе менее значительны, чем у тех, кто находится на промежуточных стадиях адаптации.

Транспорт кислорода при акклиматизации. В начале периода пребывания на большой высоте число эритроцитов в крови иногда падает из-за более быстрого их разрушения, однако через несколько дней появляются все признаки *усиленного эритропоэза* (с. 423). *Ретикулоцитов* становится существенно больше, содержание эритроцитов увеличивается, а концентрация гемоглобина возрастает при некотором падении среднего количества гемоглобина на клетку (с. 607) относительно нормального уровня (*31 пг/эритроцит*). Чем значительнее кислородная недостаточность из-за высоты, тем более выражена стимуляция эритропоэза, хотя скорость образования других клеток крови не изменяется. Опыты показали, что через 2 суток пребывания на высоте 4500 м *число эритроцитов* и *концентрация гемоглобина* увеличиваются более чем на 10%. Приблизительно через 10 суток *быстрая* фаза нарастания числа эритроцитов и концентрации гемоглобина завершается. Следующее за ней медленное увеличение, длящееся месяцами (*максимальные величины:* гемоглобин – 270 г/л крови; гематокрит – 70%), завершается небольшим снижением до стабильного высокого уровня (см. табл. 27.3). Другим изменением в первые 2 суток является рост *содержания 2,3-дифосфоглицерата* в эритроцитах приблизительно от 85 до 140 мкг/мл крови, что сопровождается сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина *вправо*.

Поскольку содержание гемоглобина в крови возрастает, его *кислородтранспортная способность* остается почти неизменной при увеличении высоты до 5000 м, несмотря на снижение насыщения кислородом. 100 мл крови, содержащие 15,5 г гемоглобина, связывают 20 мл кислорода при 97%-ном насыщении; 100 мл крови, содержащие 20 г гемоглобина, связывают то же количество кислорода при насыщении около 75% (что соответствует приблизительно высоте 5000 м). Но, так как повышение гематокри-

та вызывает существенное нарастание вязкости крови, кровоток в капиллярах снижается (см. с. 500 и далее); в результате на промежуточных стадиях акклиматизации максимальный сердечный выброс уменьшается. Поэтому при тяжелой работе максимальная скорость транспорта кислорода не увеличивается, даже если человек возвращается на высоту уровня моря после акклиматизации к большим высотам. Такая акклиматизация, следовательно, не дает существенного повышения работоспособности при выполнении тяжелых работ на уровне моря. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина *влево*, возникающий вследствие респираторного алкалоза, сначала компенсируется увеличением содержания 2,3-дифосфоглицерата; после более длительной адаптации сверхкомпенсация приводит к сдвигу кривой *вправо*, в результате чего усиливается отдача кислорода в тканях.

Кислотно-щелочное равновесие при акклиматизации. В ходе акклиматизации почки выделяют больше бикарбоната. Эта *почечная компенсация* респираторного алкалоза возвращает *pH крови* к норме (см. с. 621). Кроме того, поскольку количество гемоглобина увеличивается, возрастает и буферная емкость крови. Однако буферная емкость тканей снижается из-за компенсаторной потери бикарбоната. Таким образом, происходит *перераспределение электролитов* между внутри- и внеклеточным пространствами.

Мышцы при акклиматизации. По мере акклиматизации *плотность капилляров* в мышцах увеличивается; диффузионные расстояния между капиллярами и внутренними участками мышцы сокращаются. Внутри мышечной клетки различные *ферментные системы*, особенно митохондриальные, адаптируются к кислородной недостаточности, что благоприятствует аэробному метаболизму, несмотря на пониженное значение P_{O_2}.

Авиа- и космические полеты

При полетах на большой высоте человек сталкивается с описанными выше проблемами острой кислородной недостаточности. Кроме того, в кабине, где давление поддерживается приблизительно равным таковому на высоте 2300 м, происходят его кратковременные изменения во время взлета и посадки; эти перепады давления оказывают влияние в основном на заполненные воздухом пазухи черепа (ср. *баротравма*, с. 716).

С увеличением высоты необходимо также предпринимать меры против действия повышенной радиации и пониженной температуры окружающей среды. О нагрузках, обусловленных *силами ускорения*, см. с. 721 и далее.

«Прыжки» из одной временной зоны в другую. Полет с пересечением нескольких часовых поясов вызывает расхождение между эндогенными ритмами и внешними времязадателями (см. с. 143 и далее), а также между фазами суточного ритма работоспособности приезжих и местных жителей. Например, при «прыжке» через 6 часовых поясов к востоку и приземлении в 9 часов по местному времени путешественник находится на *минимальном уровне* своей работоспособности (в 3 часа по его «внутренним часам»). Прибывая в 9 часов после такого же полета в противоположном направлении, он оказывается на послеобеденном пике работоспособности (15 часов по его «внутренним часам»). Вот почему полеты *в восточном направлении* часто вызывают бо́льшие затруднения с адаптацией, чем полеты в западном направлении. Этот вывод основан на статистических данных, однако имеются большие различия между отдельными людьми.

Биологические ритмы приспосабливаются к новым условиям с различной скоростью (с. 143). Среди тех, что перестраиваются быстро,– ритмы сон–бодрствование и работоспособности; для восстановления их синхронизации при сдвиге на каждые 2 ч требуется около суток.

Для **космического полета** необходимы кабины или костюмы, находящиеся под давлением; без них кровь при 37 °С закипит на высотах, равных или превышающих 19 км (*вскипание*). Кабина под давлением обеспечивает также адекватное парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе (см. с. 711) и защищает от холода, а также, хотя и не полностью, от облучения в открытом космосе.

Отсутствие гравитационного притяжения (*невесомость*) обсуждается на с. 722. В целом способность человека к адаптации и техника могут обеспечить жизнь в космосе в течение недель и месяцев – ценой новых трудностей реадаптации после *возвращения* на Землю.

27.2. Подводное погружение; высокое давление

Водолаз передвигается в чуждой для организма человека среде; если время нахождения под водой превышает длительность ныряния с задержкой дыхания, он должен получать воздух для *дыхания* и приспособиться к повышенному *давлению* [3, 11]. Погружение в воду сказывается на поддержании *теплового равновесия*, так как тепло теряется быстрее. Таким образом, условия обычно лежат вне термонейтральной зоны (с. 668). Наконец, затрудняется *ориентировка* по визуальным и слуховым сигналам.

Подводное погружение без специального снаряжения

Погружение самым простым способом – без всякого снаряжения – ограничено сравнительно небольшими глубинами. Предварительная **гипервентиляция** опасна по двум причинам: 1) *головокружение* или даже судороги могут развиться еще до ныряния из-за респираторного алкалоза (с. 622) и 2) в конце ныряния может произойти *неправильная оценка кислородного резерва*, так как общая дыхательная ак-

тивность (с. 597) снижается в связи с уменьшением парциального давления CO_2 и респираторным алкалозом. Кислородная недостаточность, которая наступает в этом случае при нырянии, сама по себе служит лишь слабым стимулятором, отчего дыхание может задерживаться дольше, чем при нырянии без предварительной гипервентиляции. Поэтому возникает риск, что возрастающая кислородная недостаточность вызовет *внезапную потерю сознания*. Насыщение артериальной крови кислородом не повышается в результате гипервентиляции, но фракция O_2 в легких может возрасти приблизительно на 0,05 в результате нескольких глубоких вдохов.

Ныряние с маской или очками и трубкой дает возможность непрерывно наблюдать за подводным миром; нередко в результате этого занятия возникают солнечные ожоги плеч и шеи, а также переохлаждение. Стандартную трубку длиной от 30 до 35 см ни в коем случае не следует удлинять. Хотя такое увеличение мертвого пространства вряд ли окажет существенное влияние на дыхание, последствия для кровеносной системы при более глубоком погружении очень значительны. Поскольку давление альвеолярного воздуха соответствует атмосферному у поверхности воды, дополнительное давление воды на остальную часть тела вызывает *градиент давления между внутри- и внеторакальными частями в системе низкого давления* (с. 545). Поэтому на больших глубинах грудная клетка будет все больше и больше наполняться кровью при все более глубоких вдохах, и в результате этого может возникнуть потенциально смертельное *перерастяжение легочных сосудов и сердца* [18]. Другая опасность заключается в попадании в *холодные течения*; особенно в ваготонической фазе после еды кожно-висцеральные рефлексы могут вызвать так называемый *вазовагальный коллапс* с резким (критическим) падением артериального давления.

При глубоком нырянии с задержкой дыхания необходимо учитывать следующие физические газовые законы. 1) Закон *Бойля–Мариотта*: произведение давления и объема есть величина постоянная. 2) Закон *Дальтона*: общее давление равно сумме парциальных давлений. 3) Закон *Генри–Дальтона* (с. 609): количество растворенного газа пропорционально его парциальному давлению и коэффициенту растворимости. Эти законы, конечно же, строго справедливы только для *идеальных* газов, однако опыт показал, что они полностью применимы к проблемам, возникающим при глубоком нырянии.

Баротравма (*повреждение, вызванное давлением*). Закон Бойля–Мариотта выполняется для полостей тела, заполненных воздухом (т.е. легких, полостей в черепе, пустот в зубах и пустого желудка). При спуске увеличивающееся давление окружающей среды может привести к нарушениям, которые в конечном итоге вызовут повреждение тка-

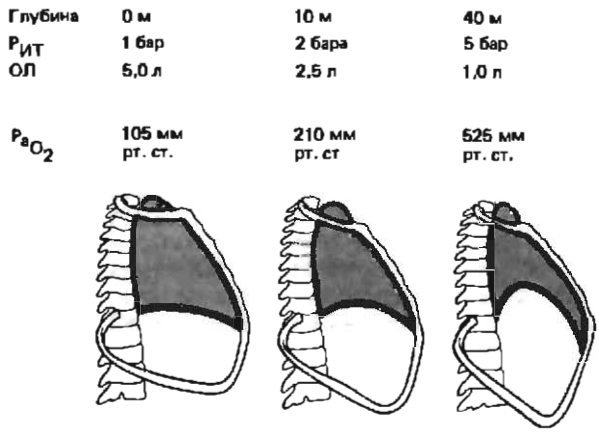

Рис. 27.2. Объем легких (ОЛ) и парциальное давление при глубоком погружении с задержкой дыхания. На глубине 0 м грудная клетка находится в состоянии максимального вдоха, на глубине 40 м – в состоянии максимального выдоха (наибольшее смещение диафрагмы). Для P_{O_2} в альвеолярном воздухе потреблением кислорода пренебрегают; давление внутри грудной клетки (интраторакальное) – 1 бар = 100 кПа

ней. Например, в начале погружения объем грудной клетки и, следовательно, объем легких уменьшаются без затруднения, достигая минимума на глубине 30–40 м (рис. 27.2). Поскольку легкое больше сдавить нельзя, на более значительных глубинах давление внутри грудной клетки остается постоянным, несмотря на непрерывно нарастающее давление вне грудной клетки (окружающей среды) по мере увеличения глубины. Возникающая *разность давлений* вызывает значительный *приток крови к органам грудной полости* (ср. нырянье с маской и трубкой); объем воздуха внутри грудной клетки далее снижается по мере перерастяжения легочных сосудов и сердца, что приводит в конечном итоге к их повреждению. Давление в заполненных воздухом полостях черепа должно через нос и горло выравниваться с давлением внутри грудной клетки – либо самопроизвольно, либо специальным приемом (ср. проба Вальсальвы с закрытым носом, с. 520). Если каналы, посредством которых среднее ухо и придаточные пазухи носа сообщаются с глоткой, непроходимы (например, в случае отечности слизистой при простуде), то выровнять эти давления трудно или невозможно. В таких случаях *выравнивание давления* достигается только при выбухании кнаружи барабанной перепонки (вплоть до ее разрыва) и/или дальнейшем кровенаполнении слизистых оболочек с их болезненным отеком и разрывом.

Нехватка кислорода во время подъема. Если ныряльщик, задерживая дыхание, находится под водой столько времени, сколько, как ему кажется, может сопротивляться необходимости сделать вдох, он обязательно потеряет сознание во время подъема к поверхности. Нарастание давления окружающей среды во время спуска вызывает увеличение P_{O_2} в альвеолярном воздухе (рис. 27.2), однако это преимущество иллюзорно, так как во время подъема к поверхности происходит обратное явление. Когда ныряльщик поднимается к поверхности, P_{O_2} в легких быстро падает, вскоре достигая и минуя предел критического

порога гипоксии, равного 30–35 мм рт. ст. (4,0—4,7 кПа; с. 712). Это падение особенно резко выражено около поверхности воды, так как на протяжении последних 10 м подъема давление среды уменьшается наполовину (см. рис. 27.2).

Погружение на глубину с аппаратами

Существуют три типа дыхательных аппаратов: со сжатым воздухом, кислородом и газовыми смесями.

Аппараты со сжатым воздухом. К ним относятся переносные дыхательные аппараты, системы подачи воздуха с поверхности (со шлангом и насосом) и кессоны. Во всех случаях давление вдыхаемого воздуха выравнивается с давлением окружающей среды, а выдыхаемый воздух выделяется в воду (*открытая система*). Действительный минутный объем (ТДОН, с. 586) приблизительно соответствует таковому во время эквивалентной нагрузки на суше, однако минутный объем в условиях СТДС существенно увеличивается по мере нарастания глубины погружения (а следовательно, давления), выявляя усиленную потребность в воздухе. *Работа, совершаемая при дыхании* (с. 583), увеличивается в связи с большей вязкостью сжатого воздуха.

Глубинный наркоз. Чем больше глубина и длительнее погружение, тем больше азота растворяется в тканях. При нормальном атмосферном давлении азот, растворенный в организме, является инертным, однако на глубинах, равных или превышающих 40 м, концентрации азота, имеющиеся в тканях, могут в зависимости от ситуации и предрасположенности водолаза вызвать симптомы интоксикации (*эйфорию*, но также и *беспокойство*), сопровождающиеся значительными ошибками при выполнении заданий и даже потерей сознания. По этой причине *никогда не следует опускаться глубже 50 м*, используя аппарат со сжатым воздухом.

Декомпрессия. Чтобы избежать **баротравмы,** необходимо по мере снижения окружающего давления во время подъема к поверхности следить за выравниванием давления в полостях тела, заполняемых сжатым воздухом. Например, если водолаз, пользующийся снаряжением со сжатым воздухом, поднимается к поверхности с глубины 50 м при закрытой голосовой щели, легкое растягивается, а затем разрывается, причем воздух попадает в сосудистую систему (*воздушная эмболия*). Кроме того, *инертные газы* (например, азот), накопившиеся в тканях, должны медленно из них удаляться, а потом выдыхаться; если декомпрессия происходит слишком быстро, они образуют пузырьки в крови и тканях, подобно тому как образуются *пузырьки*, когда открывают бутылку с газированной водой. Подъем и выход на поверхность должны производиться систематически и медленно, поэтапно (см. таблицы декомпрессии [3]). Немедленный выход на поверхность можно осуществлять, только если погружение производилось на время, в пределах которого критические тканевые концентрации газов, необходимые для образования пузырьков, еще не были достигнуты (*нулевое время*); такова ситуация почти при всех видах погружения с задержкой дыхания и при всех погружениях на глубину, не превышающую 10 м. Декомпрессионная травма может произойти также в тех случаях, когда за длительным погружением следует быстрый подъем над землей (например, в самолете).

Кислородные аппараты. Автономный дыхательный аппарат может обеспечивать также дыхание чистым кислородом. В *закрытой системе* (по принципу приборов с рециркуляцией) выдыхаемым воздухом, обогащенным кислородом, можно дышать повторно, если диоксид углерода, который он содержит, удаляют с помощью поглощающего материала (с. 660). Такой аппарат делает возможным *длительное погружение*, но непригоден для спорта, потому что на глубинах, превышающих 7 м, чистый кислород (P_{O_2} = 172 кПа или 1292 мм рт. ст.) оказывает токсическое действие на центральную нервную систему. Симптомы *острого кислородного отравления* (с. 638) включают тошноту, судороги и потерю сознания. Из-за того что приборы с рециркуляцией кислорода столь опасны, они используются только в специальных целях (например, подводными разведчиками). При вдыхании сжатого воздуха *нарушения, связанные с гипероксией*, могут развиваться на глубине около 74 м и более.

Аппараты замкнутого типа с газовой смесью пригодны для использования на бóльших глубинах; в них чистый кислород смешивается со сжатым воздухом либо гелием. При использовании сжатого воздуха погружения можно осуществлять на глубину, превышающую 7 м, так как смесь с гелием защищает от азотного наркоза. Однако для погружения на 70 м и глубже смесь должна содержать меньше, чем в норме, кислорода, чтобы избежать гипероксических повреждений.

Ориентация под водой

Зрение. По мере нарастания глубины *интенсивность освещения* под водой падает; даже при благоприятных условиях на глубине 100 м царит постоянная ночь. Если не надеты защитные очки, роговица вместо воздуха соприкасается с водой, которая обладает иными преломляющими свойствами. В результате этого только объекты, расположенные близко к глазу, оказываются в фокусе. *Очки для ныряния* устраняют этот эффект, однако благодаря множественным преломлениям лучей света, падающих под острым углом, предметы кажутся мельче и отдаленнее. Кроме того, предметы, расположенные латеральнее зрительной оси, искажаются, однако водолазы быстро к этому привыкают.

Слух. Звук распространяется в воде быстрее, чем в воздухе (1450 вместо 330 м/с). Поэтому под водой источники звуков кажутся ближе, чем в действитель-

ности. Кроме того, из-за короткой межушной задержки (см. с. 294) *обнаружение источника звука* становится практически невозможным.

Вестибулярная система. Если целостность *барабанной перепонки* нарушена, вода может попасть в среднее ухо и вызвать тепловую стимуляцию горизонтального полукружного канала, что нарушит ориентировку в пространстве (с. 282). Водолаз, поддающийся в этой ситуации панике, ставит свою жизнь под угрозу.

Правила погружения под воду. Под водой многие безопасные в иных условиях события и ситуации могут представлять опасность. В особенности следует помнить о двух из 10 наиболее важных правил погружения под воду [17] – как всем водолазам, так даже и не претендующим на высокие результаты любителям:

1. Никогда не погружайтесь в одиночку!
2. Никогда не погружайтесь, если вы простужены (опасность баротравмы)!

27.3. Климат и вентиляция помещений

Климат

Климат представляет интерес для врачей как с точки зрения лечебного эффекта (действие солнечных лучей, чистого воздуха и пониженного атмосферного давления), так и в связи с применением *кондиционеров воздуха* (приборов, регулирующих температуру и влажность воздуха в помещениях). Кондиционирование воздуха – это пример прикладной физиологии, поскольку климат в помещении создается на основании того, что известно о терморегуляции у человека, с учетом потребности в свежем воздухе в замкнутом помещении.

Условия комфорта. Основными определяющими факторами терморегуляции у людей, находящихся вне помещений, служат *температура окружающей среды, относительная влажность, скорость ветра* и *солнечная радиация*. В зависимости от одежды, уровня физической активности и индивидуальной предрасположенности субъективные реакции человека на эти факторы могут варьировать от ощущения «комфорта» до состояния «дискомфорта» (ср. с. 673). Психологически определяемая *зона комфорта* – это область физиологически определяемой *нейтральной температуры* (ср. с. 668). Существуют четкие различия между условиями комфорта в зависимости от того, находится ли человек на воздухе или погружен в воду, а также от одежды (табл. 27.4). Процессы адаптации к жаре и холоду описаны на с. 683 и далее.

Воздействие холода. Действие очень низких температур может вызвать повреждения двух видов – либо по отдельности, либо вместе.

Локальное холодовое повреждение. При температурах ниже +4 °C периферические кровеносные сосуды резко сужаются; вследствие этого такие участки тела, как нос, уши и пальцы на руках и ногах, не снабжаются адекватно питательными веществами. Отмирание ткани (*некроз*) в этих условиях не вызывает болевых ощущений, так как при таких низких температурах проведение нервных импульсов нарушено (*холодовая анестезия*). В качестве лечения рекомендуется быстрое согревание; массажа следует избегать из-за опасности повреждения тканей.

Общая гипотермия. В результате терморегуляторной периферической вазоконстрикции при низких температурах нормальное кровоснабжение сохраняется только в центральных органах, таких, как сердце и ЦНС, а кровоснабжение конечностей и периферических органов снижается все более и более значительно. Несмотря на эту прогрессирующую *централизацию кровотока*, мозг и сердце в конечном итоге также охлаждаются; при падении температуры во внутренних частях тела ниже 30 °C человек теряет сознание, а при температуре ниже 28 °C

Таблица 27.4. Приблизительные нейтральные температуры (ощущаемые как комфортные) для взрослого человека в различных условиях (по [13] с изменениями; см. также с. 631)

Окружающая среда	Другие условия	Одежда	Пределы температуры
Воздух	Безветрие 40–50%-ная влажность, физический покой, нейтральные условия радиации	Нормальная для улицы	20–22 °C
		Без одежды, купальный костюм	28–30 °C
Вода	Покой (ванна)	Без одежды, купальный костюм	35,5–36 °C
	Плавание, 0,4 м/с	Без одежды, купальный костюм	28 °C

возникает фибрилляция желудочков. С человеком в состоянии гипотермии не следует делать ничего, что может вызвать расширение сосудов или эффект мышечного насоса (с. 518) и вследствие этого слишком быстрое восстановление периферического кровотока. Кровь на периферии тела в этом случае не только слишком холодная, но и сильно изменена в результате замедления тока (например, в ней повышена концентрация лактата), поэтому ее быстрое возвращение в центральный кровоток вызовет нарушение деятельности сердца и мозга. Противопоказаны массаж и активные движения – человеку в состоянии гипотермии не следует бегать, чтобы согреться; даже ходьба в таких случаях может привести к смерти. Самая простая и безопасная форма оказания помощи – обернуть больного отражающей тепло фольгой и одеялами, чтобы выработка тепла самим организмом обеспечила медленное, мягкое согревание.

Последствия общей гипотермии иллюстрирует график длительности выживания людей, оказавшихся за бортом судна, в зависимости от температуры воды (рис. 27.3). Вода с температурой ниже +20 °С очень быстро охлаждает организм, так как теплопроводность воды приблизительно в 24 раза выше, чем воздуха. Данные о длительности выживания, аналогичные представленным на рис. 27.3, применимы также к тем случаям, когда человек попадает в грозу, так как испарение от мокрой одежды на ветру лишает организм значительного количества тепла.

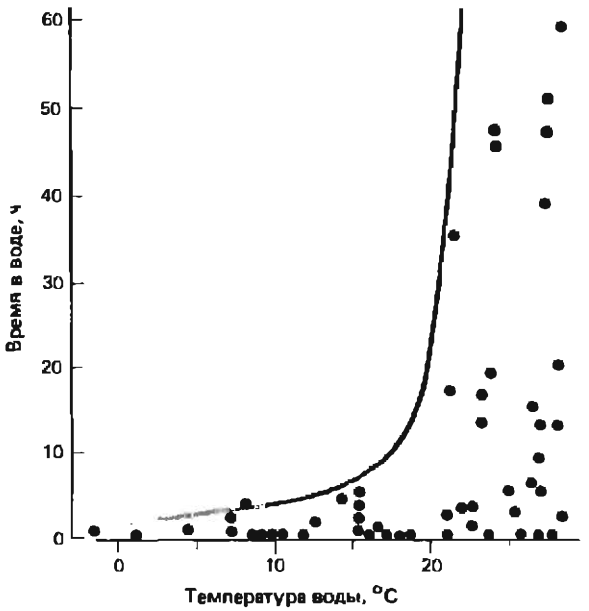

Рис. 27.3. Длительность выживания человека в воде. Каждая точка соответствует случаю выживания человека, нвходившегося в течение данного времени в воде указвнной температуры. Кривая отмечает предельные сроки выживания в зависимости от температуры воды (по [15])

Воздействие жары. Сильная жара может стать причиной циркуляторного коллапса и теплового или солнечного удара (см. с. 685). Расширение сосудов кожи способно привести к *тепловому обмороку*, особенно в состоянии покоя, если ректальная температура поднимается всего лишь до 38,0–38,3 °С. Физическая активность противодействует тенденции к обмороку, несмотря на усиленную теплопродукцию, благодаря сопровождающему ее сужению кожных сосудов (ср. рис. 26.12) и повышению кровяного давления (рис. 26.6). Таким образом, во время работы на жаре существует большая опасность *теплового удара* – нарушения центральной нервной регуляции при температуре мозга выше 40 °С. В случае теплового обморока нужно *поднять пострадавшему ноги*, снизить температуру тела путем внешнего *охлаждения* и предупредить дальнейшее нагревание. Однако резкое охлаждение кожи малоэффективно, так как кровоток в коже становится настолько слабым, что охлаждение не затрагивает должным образом внутренних частей организма.

Местное нагревание может вызвать ожог кожи. Особая осторожность требуется в случае больных в состоянии анестезии и больных с повреждением периферических нервов (например, страдающих параплегией), у которых повреждения могут возникнуть при действии даже столь низких температур, как 37 °С.

Климатология. *Медицинская климатология* изучает целебное действие разнообразных климатических факторов – таких, как чистота, температура и влажность воздуха, а также влияние осадков, облачности, ветра и солнечного излучения, особенно его ультрафиолетового компонента. Для *высокогорного климата* характерны интенсивная солнечная радиация, сухой воздух и низкое содержание кислорода; важная особенность *морского климата* – присутствие аэрозолей в воздухе. Влияние климата на кожу разделяется на *тепловое и лучевое*; последнее связано с действием солнечной радиации, и особенно УФ-лучей.

Действие этих климатических факторов двояко. С одной стороны, они вызывают специфические вегетативные и эндокринные, а также неспецифические приспособительные сдвиги в организме. С другой стороны, чистый воздух – это среда с низким содержанием аллергенов. Наконец, определенную роль может играть психологический эффект, например, во время отдыха на курорте.

Вдыхаемый воздух и вентиляция помещений

Газовый состав вдыхаемого воздуха в закрытых помещениях. Обычно считают, что, когда много людей находится в закрытом помещении, развивается кислородная недостаточность, вызывающая утрату внимания и усталость. Однако это не так; достаточное количество кислорода обеспечивается за счет воздухообмена через щели в дверях и окнах,

а еще больше, если работает механическая вентиляция. Кислородная недостаточность может возникнуть только в герметически закрытых помещениях, да и то лишь по прошествии нескольких часов.

Пример: в герметически закрытой комнате объемом 400 м^3, где находятся 100 человек, начальное содержание кислорода составляет 85 м^3, а скорость его потребления людьми – приблизительно 1800 л/ч. Следовательно, содержание O_2 снижается на $0{,}45 \cdot 10^{-2}$ за 1 ч, и через 9 ч фракция O_2 в комнате все еще будет равна приблизительно 0,17. Это снижение на 0,04 не очень существенно для регуляции дыхания и физиологической работоспособности; сравнимые парциальные давления O_2 обнаруживают на высоте 1700 м над уровнем моря.

Вместе с тем количество CO_2 в воздухе заметно увеличится. При дыхательном коэффициенте, равном 0,83, через 9 ч содержание CO_2 достигнет $3{,}3 \cdot 10^{-2}$, а скорость вентиляции легких удвоится по сравнению с исходной (см. табл. 27.5). Повышенное содержание CO_2 во вдыхаемом воздухе вызывает не только увеличение вентиляции легких, но и нарушение умственной работоспособности. Хотя при уровнях CO_2 около $3 \cdot 10^{-2}$ отмечаются лишь незначительные отрицательные эффекты и лишь в отношении некоторых задач, при содержании углекислоты во вдыхаемом воздухе более $5 \cdot 10^{-2}$ наступает явное нарушение умственной работоспособности, особенно в отношении обучения [16].

Таблица 27.5. Повышение легочной вентиляции $\dot{V}_E$ с увеличением содержания CO_2 во вдыхаемом воздухе ($F_{иCO_2}$) и соответствующее парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе (P_{aCO_2}) (средние значения из [14])

$F_{иCO_2}$	($\cdot 10^{-2}$)	0,03	2	4	6
$\dot{V}_E$	(л/мин)	6,6	9,2	15,5	30,5
P_{aCO_2}	(мм рт. ст.)	38	41	44	50

Загрязнение воздуха. Когда во вдыхаемом воздухе содержатся загрязнители – газы, пары, пыль и т. п., люди субъективно воспринимают его как неприятный; у них могут также развиться патофизиологические или токсикологические реакции и даже заболевания. Медицинские исследования в этой области охраны здоровья привели к установлению «предельно допустимых концентраций» (ПДК) для самых разнообразных веществ.

ПДК – это наибольшая концентрация данного вещества в воздухе рабочих помещений, в которой (насколько известно в настоящее время) это вещество не вредит здоровью работающих и не вызывает у них нежелательных реакций даже при повторном и длительном воздействии (как правило, в течение 8 ч в день при средней 40-часовой рабочей неделе) [1].

Например, принятые в Германии ПДК равны: для CO_2 – $0{,}5 \cdot 10^{-2}$ м^3 CO_2/м^3 воздуха, или 5000 частей на млн., или мл/м^3; для *CO* – 30 частей на млн., для растворителя *тетрахлорэтилена* – 50 частей на млн., для *нитробензола* – 1 часть на млн., для *ртути* – 0,01 части на млн. [1]. Примером частиц, загрязняющих воздух и способных вызвать заболевание, служит *кварцевая пыль*; она достигает альвеол только при диаметре частиц меньше 5 мкм, однако, если воздействие достаточно продолжительно, способна вызвать тяжелое заболевание легких.

Вентиляция помещений и кондиционирование воздуха [8]. Многие рабочие помещения и комнаты отдыха оборудованы приборами для вентиляции и кондиционирования воздуха. Цель этих приборов – избавить людей от неприятного субъективного ощущения, что воздух «плохой».

Понятие «*плохой воздух*» не означает воздух с низким содержанием кислорода. Это воздух, содержащий ощутимые количества летучих веществ, выделяемых людьми и их одеждой, и/или сигаретного дыма, выхлопных газов от автомашин и т. д. Напротив, «*хороший воздух*» характеризуется не повышенным содержанием кислорода, а очень низкой концентрацией указанных веществ. Даже в лесу содержание кислорода в воздухе не очень высоко; количество в воздухе CO_2, необходимого для фотосинтеза, и скорость последнего слишком малы для того, чтобы обеспечить заметное повышение содержания O_2.

Поглотительные фильтры используют для регенерации воздуха редко. Обычно она достигается за счет поступления свежего воздуха извне в количествах, достаточных, чтобы концентрация нежелательных веществ поддерживалась на низком уровне. Содержание CO_2 в воздухе помещений служит полезным индикатором того, сколько свежего воздуха необходимо добавить. Концентрации ниже $0{,}15 \cdot 10^{-2}$ (*число Петтенкофера*) в обычных условиях не вызывают ни раздражения, ни нарушений. Если состав воздуха в помещениях регулируется на основании этого показателя, можно сэкономить значительное количество энергии на кондиционировании воздуха (за счет оптимизации количества добавляемого свежего воздуха).

Системы кондиционирования воздуха. Небольшие кондиционеры просто охлаждают и высушивают воздух (так как водяной пар конденсируется в холодильной установке), что обеспечивает освежающий эффект и тем самым помогает переносить высокие температуры окружающей среды. Более сложные приборы регулируют температуру и влажность воздуха в соответствии с заданными параметрами. В некоторых помещениях, например в операционных и на участках сборки микросхем, воздух должен быть, кроме того, очищен от микробов и пыли; в таких случаях следует принять меры, чтобы воздушные фильтры и увлажнители не стали субстратами для размножения бактерий. Чтобы создать *температурный комфорт* в помещениях с вентиляцией и кондиционированием воздуха, важно предотвратить *сквозняки* – потоки воздуха со скоростью более 0,1 м/с.

27.4. Шум, вибрация и ускорение

Шум

Шумом считаются нежелательные звуки, вызывающие нарушения и повреждения слуховой системы. Действие шума можно разделить на *ушное* и *внеушное*. Первое вызывает *обратимое оглушение* (временное повышение слухового порога или снижение кривой аудиограммы, ср. с. 295) либо *ста-*

бильное повреждение. Среди внеушных эффектов шума можно назвать нарушения слуховой связи, снижение работоспособности и других психологических показателей, а также нарушение сна, влияющее на многие физиологические функции. Шум – это типичный компонент нагрузки на многих производствах. Его интенсивность можно измерить *приборами, регистрирующими уровни громкости,* обычно в дБ (А) (см. с. 287). При оценке шума следует принимать во внимание длительность воздействия. Уровень *длительно действующего шума* (средний уровень) рассчитывают для 8-часового периода работы или, в случае экологических шумов, для 16 дневных или 8 ночных часов. Примеры воздействия шума на человека приведены в табл. 27.6.

Таблица 27.6. Классификация шумовых нагрузок и их воздействие на человека (по [6] с изменениями)

Уровень шума	Уровень звука, дБ (А)	Результаты воздействия
I	30–65	Психологические реакции, иногда психические расстройства
II	65–90	Те же, что при уровне I плюс физиологические реакции, особенно вегетативных регуляторных систем (повышение частоты сокращений сердца и кровяного давления, сужение периферических сосудов, рефлекторное повышение мышечного тонуса, нарушение сна)
III	90–120	Те же, что при уровнях I и II плюс обратимое оглушение, стабильное снижение слуха после воздействия в течение многих лет
IV	> 120	Те же, что при уровнях I–III плюс повреждение нервных клеток

Действие шума сначала ощущается психологически; в зависимости от ситуации и характера шума даже его низкие интенсивности могут восприниматься как утомляющие или раздражающие. Люди становятся особенно чувствительными, когда приходит время ночного отдыха, – например, ему мешает шум автомобилей, поезда или самолета. Желательным верхним пределом шума в ночное время суток считают уровень 35 дБ (А) (табл. 27.7).

Таблица 27.7. Величины предельно допустимых уровней шума в различных зонах в соответствии со стандартами, принятыми в Германии (норма VDI 2058, раздел 1), дБ (А)

	День	Ночь
Курорты	45	35
Чисто жилые зоны	50	35
Смешанные зоны (например, в центре города)	60	45

Кроме психологических и эмоциональных реакций шум вызывает также различные *физиологические* ответы, которые в экстремальной ситуации могут привести к явным нарушениям органа слуха и к психосоматическим расстройствам. Степень повреждения определяется индивидуальной предрасположенностью, а также интенсивностью, характером и длительностью шума. Из людей, подвергающихся воздействию шума интенсивностью 90 дБ (А) (в отсутствие внезапных, взрывных звуков) в течение 8 ч в сутки, через 10 лет около 5% предположительно начнут страдать тугоухостью. При шуме интенсивностью 85 дБ (А) и выше следует носить наушники (ушные заглушки) или другие звукоподавляющие приспособления; тем, кто подвергается действию шума с уровнем 90 дБ (А) и выше, следует регулярно проходить медицинские осмотры.

Вибрация

Колебания (например, машин) передаются на туловище и голову через ноги, ягодицы или руки. Колебаниям подвергается все тело и, в зависимости от их *резонансных частот* (f_0), отдельные органы. Для всего тела сидящего человека $f_0 = 4–7$ Гц; резонансные частоты некоторых органов и частей тела приведены в табл. 27.8.

Таблица 27.8. Резонансные частоты (f_0) колебаний различных частей тела и органов человека; колебания – вдоль длинной оси тела (по [2])

Часть тела (положение лежа)	f_0, Гц	Часть тела (положение сидя)	f_0, Гц
Голова	1–4	Позвоночник	3–5
Живот	1,5–6	Желудок	4–5
Ступни	1–3	Глаз	20–25

Вибрационные нагрузки воздействуют в основном на *водителей* различных транспортных средств. Эти нагрузки могут вызвать *острое* падение работоспособности, общее недомогание или характерные боли; они влияют также на регуляцию тонких движений и (вследствие колебаний глазных яблок) на остроту зрения. *Хронические* повреждения происходят преимущественно в суставах, особенно локтевых, и сочленениях позвоночника. Лица, работающие с мощными электропилами или другими инструментами с аналогичными рабочими частотами, часто страдают сосудистыми расстройствами в пальцах и кистях рук.

Ускорение

Современные транспортные средства генерируют как положительные, так и отрицательные силы, вызывающие ускорения, которые могут действовать по всем трем осям человеческого тела. Ускорение вдоль линии, проходящей через центр Земли, называется *g-нагрузкой.* Ускорения, с которыми приходится сталкиваться при пользовании транспортом, могут вызвать заболевания, известные как *кинетозы* или под более распространенными названиями болезней движения (морская, воздушная, космическая болезни и т. д.).

Езда на автомобиле может вызывать *автомобильную болезнь (укачивание)*, особенно если скорость часто меняется. Поскольку ускорение при торможении обычно выше, чем в тех случаях, когда автомобиль набирает скорость, при перевозке *больных* в положении лежа голова должна находиться впереди по направлению движения. В противном случае значительный объем крови будет при торможении смещаться в нижнюю часть внеторакальной системы с низким давлением; последствия этого сходны с таковыми при ортостатическом обмороке (с. 550).

При полете организм подвергается воздействию особенно больших сил ускорения. Они действуют на сидящего пассажира в лобно-затылочном направлении, когда меняется скорость полета вперед, в различных направлениях — при полете по сложной траектории и вдоль длинной оси тела – при полете по кривой. Во время полетов на реактивных истребителях зарегистрированы перегрузки величиной до 10 g, что в 10 раз больше земного притяжения. Эти изменения ускорения обычно бывают внезапными и кратковременными; они вызывают несколько эффектов: 1) *воздушную болезнь*; 2) *сенсорные иллюзии* с нарушением визуальной и вестибулярной ориентации в пространстве; 3) *критическое падение артериального давления*, когда под действием ускорения, направленного по длинной оси тела, кровь перемещается в нижние конечности в ущерб интраторакальной системе с низким давлением (ср. ортостатический обморок, с. 550).

В космическом полете почти полное отсутствие притяжения (*микрогравитация*) служит причиной разнообразных физиологических реакций: 1) *космической болезни*, сопровождающейся тошнотой, а иногда рвотой, особенно в течение первых 3 дней; 2) *снижения объема крови*, вызванного регуляторными механизмами, которые противодействуют начальному переполнению интраторакальной части системы с низким давлением (обратный ортостатизм); 3) *атрофии мышц*, особенно постуральных, и 4) *потери кальция* из костей и нарушения баланса электролитов. Передвижение и работа требуют существенного изменения *стереотипов движений*, которое усваивается лишь со временем.

27.5. Литература

Учебники и руководства

1. Deutsche Forschungsgemeinschaf (DFG), ed. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, 1985. Weinheim: VCH-Verlagsgesellschaft, 1985.
2. *Dupuis H., Zerlett G.* Beanspruchung des Menschen durch mechanische Schwingungen – Forschungsbericht Ganz-Körper-Schwingungen. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V. (ed.). Bonn: im Eigenverlag, 1984.
3. *Ehm O. F.* Tauchen – noch sicherer. Rüschlikon – Zürich-Stuttgart-Wien. A. Müller, 1984.
4. *Grossmann K.* Flugmedizin — Leitfaden für die Praxis. Köln. Deutscher Ärtze-Verlag, 1985.
5. *Hurtado A.* Animals in high altitudes: resident man. In: In: *Dill D. B.*, ed. Handbook of Physiology. Sect. 4. Adaptation on the environment. Washington. Amer. Physiol. Soc., 1964.
6. *Lehmann G.* Praktische Arbeitsphysiologie. Stuttgart. Thieme, 1962.
7. *Loewy A.* Physiologie des Höhenklimas. Berlin. Springer, 1932.
8. *Recknagel H., Sprenger E., Hönmann W.* Taschenbuch für Heizung und Klimatechnik. München-Wien. Oldenbourg, 1985.
9. *Reichel G., Bolt H. M., Hettinger Th., Selenka F., Ulmer H.-V., Ulmer W. T.*, eds. Grundlagen der Arbeitsmedizin. Stuttgart-Berlin-Köln-Meinz. Kohlhammer, 1985.
10. *Ruff S., Strughold H.* Grundriss der Luftfahrtmedizin. München. Barth, 1957.
11. *Stegemann J.* Leistungsphysiologie. Stuttgart-New York. Thieme, 1984.
12. *Valentin H., Klosterkötter W., Lehnert G., Petry H., Rutenfranz J., Weber G., Wenzel H. G., Wittgens H.*, Arbeitsmedizin, Bd. 1 und 2, Stuttgart, Thieme, 1979.
13. *Wenzel H. G., Piekarski C.* Klima und Arbeit. Bayerisches Staats-ministerium für Arbeit und Sozialordnung (ed.). München: im Eigenverlag, 1982.

Оригинальные статьи и обзоры

14. *Lambertsen C. J.* Carbon dioxide and respiration in acid-base homeostasis. Anesthesiology, **21**, 642 (1960).
15. *Molnar G. W.* Survival of hypothermia by men immersed in the ocean. J. Amer, Med. Ass., **131** 1046 (1946).
16. *Schaad G., Kleinhanss G., Piekarski C., Seebass M., Gorges W.* Ergonomische Aspekte zur Optimierung der Versorgung von Schutzräumen mit Atemluft in Notsituationen. Wehrmed. Mschr., **30**, 13 (1986).
17. *Seemann K.* Sporttauchen – Hinweise und Ratschläge eines Taucherarztes. Dt. Ärztebl., **75**, 1701 (1978).
18. *Stigler R.* Die Kraft unserer Inspirationsmuskulatur. Pflügers Arch., **139**, 234 (1911).

Часть VIII

ПИТАНИЕ, ПИЩЕВАРЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ

Глава 28

ПИТАНИЕ

Х.-Ф. Ульмер

Пища, потребляемая человеком, необходима для построения и функционирования его организма; кроме того, питание имеет большое значение с точки зрения профилактической медицины. В прежние времена врачам приходилось иметь дело главным образом с последствиями недостаточного питания; теперь их внимания в большей степени требуют проявления переедания. *Избыточное питание* приводит к ожирению, спутниками которого часто оказываются *«болезни цивилизации»*, и к уменьшению средней продолжительности жизни. В связи с этим в высокоиндустриальных странах ожирение рассматривают как один из эпидемиологических факторов риска.

К режиму питания редко подходят с рациональных позиций. Человек издавна привык окружать получение и потребление пищи традициями и ритуалами. Примерами тому могут служить Святое Причащение и посты, правила, определяющие, какой вид пищи соответствует тем или иным обстоятельствам. Часто встречается взгляд на полноту как на признак здоровья и благополучия. Неудивительно, что усилиям физиологов по созданию научно обоснованного рационального режима питания часто противостоят «доктрины» фанатиков, сектантов и шарлатанов. В то же время правильность современных представлений о питании подтверждается тем фактом, что полностью синтетические продукты, разработанные в соответствии с этими представлениями, могут в течение длительного времени поддерживать нормальную жизнедеятельность и высокую трудоспособность.

28.1. Состав и значение пищевых продуктов

Пищевые продукты состоят из богатых энергией питательных веществ, а также витаминов, солей, микроэлементов, примесей, клетчатки и воды. Регуляция приема пищи опосредована главным образом ощущением *голода* и *жажды* (см. с. 312).

Питательные вещества

Энергия содержится в пище в виде питательных веществ – **белков, жиров** и **углеводов**. Если эти вещества потребляются в недостаточном количестве, то возникают проявления недостаточного питания, а если в чрезмерном – то избыточного питания. Питательные вещества *служат источником энергии* для организма, если они расщепляются с образованием соединений, менее богатых энергией. Количество энергии, высвобождающейся при этом из 1 г вещества, называется **физиологической теплотой сгорания** или **энергетической ценностью** (см. с. 659). Физиологическая теплота сгорания жиров более чем вдвое превышает значения этого показателя для белков и углеводов (1 кДж ≈ 0,24 ккал; см. табл. 28.1 и с. 653).

Таблица 28.1. Калорическая ценность питательных веществ в смешанной диете, характерной для жителей Центральной Европы (кДж) (1 кДж ≈ 0,24 ккал)

	Жиры	Белки	Углеводы	Глюкоза	Этиловый спирт
кДж/г	38,9	17,2	17,2	15,7	29,7

Правило изодинамии. Как источники энергии питательные вещества *взаимозаменяемы* в соответствии с их калорической ценностью (**правило изодинамии**). Однако они выполняют в организме не только *энергетическую*, но также *пластическую функцию*, т.е. используются для синтеза секретов и компонентов структур. В связи с этим пищевой рацион должен обязательно включать некоторое минимальное количество белков, жиров и углеводов.

Специфическое динамическое действие пищи. *После приема пищи повышается интенсивность метаболизма.* Этот эффект связывают с особым влиянием тех или иных питательных веществ и называют его специфическим динамическим действием.

В случае смешанной пищи скорость обмена повышается *примерно на 6%*. При *потреблении белков* интенсивность обмена возрастает в гораздо большей степени, чем при потреблении жиров или углеводов. Это может быть обусловлено, в частности, тем, что в процессе метаболизма для ресинтеза 1 моль АТФ белков требуется больше, чем жиров и углеводов (в пересчете на калорическую ценность) [9].

У крыс и мышей *специфическое динамическое действие* пищи обусловлено также усилением метаболизирования бурой жировой ткани (с. 666), однако у взрослого человека этот механизм не играет большой роли.

Состав пищевых продуктов. Существуют подробные таблицы *энергетической ценности* и *содержания питательных веществ* в различных пищевых продуктах. Изменение методов растениеводства и кормления сельскохозяйственных животных может оказывать выраженное влияние на состав продуктов. В связи с этим лучше использовать современные таблицы (например, [4]; см. также табл. 28.2). Следует обращать внимание также на содержание в пищевых продуктах воды; при грубых подсчетах калорийности им часто пренебрегают.

Белки – вещества, состоящие из *аминокислот*, – требуются организму для синтеза соединений, *образующих его структуры* и *обеспечивающих нормальную жизнедеятельность*. В состав пищи обязательно должны входить белки, содержащие так называемые **незаменимые аминокислоты**. Эти аминокислоты не синтезируются в самом организме либо синтезируются в недостаточном количестве. У человека большая часть потребленных белков используется для *пластического обмена*, т.е. для построения и обновления биологических структур и соединений (мышц, ферментов, белков плазмы крови и т.д.). В связи с этим белки не могут быть заменены жирами или углеводами.

Белки содержатся как в **животной**, так и в **растительной** пище. Основными источниками животных белков служат *мясо, рыба, молоко, молочные продукты* и *яйца*. Растительные белки в значительном количестве присутствуют в *хлебе* и *картофеле*. В небольших количествах они содержатся также почти во всех овощах и фруктах (см. табл. 28.2).

Жиры представляют собой обычно смесь различных *триглицеридов* – эфиров глицерола и жирных кислот. Различают *насыщенные* и *ненасыщенные* жирные кислоты. Некоторые ненасыщенные жирные кислоты, необходимые для жизнедеятельности, не синтезируются в организме (*незаменимые жирные кислоты*).

После всасывания жиры либо подвергаются окислению (т.е. служат *источником энергии*), либо откладываются в тканях как *запас энергии*. Белки и углеводы в отличие от жиров могут депонироваться лишь в незначительных количествах, поэтому в том случае, когда эти вещества не используются для энергетического или пластического обмена, они либо выводятся, либо превращаются в жиры и в таком виде запасаются. Незаменимые жирные кислоты необходимы в том числе для синтеза *фосфолипидов* – компонентов клеточных и митохондриальных мембран – и простагландинов. Для человека из незаменимых жирных кислот наиболее важна **линолевая** кислота.

Жиры входят в состав *почти всех пищевых продуктов животного происхождения*. Они содержатся в важнейших источниках белков – мясе, рыбе, молоке, молочных продуктах и яйцах, а также в семенах растений, например в орехах. Растительные жиры отличаются от большинства животных жиров высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот. В гидрогенизированных растительных жирах (искусственно превращенных в твердые) таких кислот уже нет.

Таблица 28.2. Калорическая ценность и состав некоторых пищевых продуктов (по данным на 1980 г.). В ряде случаев в зависимости от состава продуктов (например, от содержания скрытого жира) и способа их приготовления возможны значительные отклонения от приведенных значений (1 кДж ≈ 0,24 ккал) (по Polensky цит. по [4])

Пищевые продукты	Калорийность, кДж/100 г	Белки, %	Жиры, %	Углеводы, %	Вода, %	Грубоволокнистые вещества, %
Фрукты	190	0,7	0,3	10,5	86	2,3
Овощи	85	1,6	0,2	3,0	93	2,0
Картофель	330	2,1	0,1	16,8	79	2,0
Орехи	2680	16,9	57	8,2	7	10,1
Мясо	860	19	13	0	68	0
Хлеб	1020	7,3	1,4	47	40	4,3
Масло	3220	0,6	82,6	0,6	16	0
Сыр	1340	23,7	22,3	2,8	51	0
Колбаса	1500	12,9	30,4	1,1	55	0
Молоко	256	3,3	3,1	4,7	89	0
Фруктовые соки	186	0,3	0,1	10,9	89	0
Пиво	200	0,5	0	4,8	95	0

Примерно в половине случаев жир, содержащийся в пищевых продуктах, непосредственно **виден** (например, в таких чисто жировых продуктах, как жидкие масла, сало, сливочное масло и прослойка жира в беконе и других мясных продуктах). В остальных случаях жир присутствует в **скрытом виде** (скрытый жир), т. е. в продуктах содержатся мельчайшие капельки жира, невидимые невооруженным глазом. Примером могут служить мясо, колбаса и сыр. Поскольку современные методы откармливания убойного скота способствуют отложению скрытого жира, в рационе жителей Центральной Европы содержание жира чрезмерно высоко. В связи с этим часто трудно бывает составить сбалансированный в количественном и качественном отношениях пищевой рацион.

Холестерол и липопротеины. Гиперхолестеролемия, т. е. присутствие холестерола в крови в количестве, превышающем 220 мг/дл (установленная максимальная величина), вместе с ожирением, возможно, служит фактором риска для ряда заболеваний. Гиперхолестеролемия и некоторые виды гиперлипопротеинемии статистически достоверно коррелируют с повышенной частотой атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта (а следовательно, и с уменьшением продолжительности жизни).

Холестерол содержится только в животных организмах. В среднем человек ежедневно потребляет с пищей 750 мг холестерола. Это вещество присутствует в яйцах, молочном жире, жирном мясе и т. д. В связи с тем что холестерол может всасываться в кишечнике в ограниченных количествах, а образование этого соединения в печени варьирует в зависимости от его содержания в пище, составляя в среднем около 1 г в день, содержание холестерола в крови сложным образом связано с его потреблением. Кроме того, на *уровень холестерола в крови* влияет потребление не только этого вещества, но и других жиров: насыщенные жирные кислоты способствуют повышению концентрации холестерола в крови, а ненасыщенные – ее уменьшению. О врожденных или приобретенных нарушениях жирового обмена можно судить по типичным изменениям белкового состава крови (содержанию липопротеинов очень низкой, низкой и высокой плотности; см. с. 419).

Углеводы. Основными углеводными молекулами являются *моносахариды* (простые сахара). Соединения, состоящие из 2 или более моносахаридов, называют *ди-*, *олиго-* или *полисахаридами*. Большую часть углеводов в рационе человека составляет *растительный крахмал* (полисахарид). В организме (в частности, в мышцах и печени) углеводы запасаются в виде *гликогена* (животный крахмал).

Моносахарид *глюкоза* («виноградный сахар») – это мономер, образующий крахмал и входящий в состав обычного пищевого сахара (сахароза – дисахарид, состоящий из одной молекулы глюкозы и одной молекулы фруктозы). Типичный дисахарид молока – *лактоза* – образован одной молекулой глюкозы и одной – галактозы.

Углеводы служат главным *источником энергии* для клеток. Энергетические потребности головного мозга обеспечиваются почти полностью за счет глюкозы. Напротив, поперечнополосатые мышцы при недостаточном поступлении глюкозы могут метаболизировать жирные кислоты. Глюкоза не только выполняет энергетическую функцию, но используется также в качестве строительного материала для синтеза многих важных веществ.

Человек потребляет почти исключительно *растительные* углеводы. Фрукты, зеленые растения, картофель, злаки и овощи содержат не только усвояемые углеводы, но также большое количество неперевариваемых углеводов типа *целлюлозы* (клетчатки).

Витамины

Компоненты пищи, называемые **витаминами**, – это органические вещества, которые *необходимы в небольших количествах для нормальной жизнедеятельности организма*, но не могут вырабатываться в нем (или вырабатываются в недостаточном количестве). Калорическая ценность витаминов невелика. Существуют антагонисты ряда витаминов, препятствующие их всасыванию и обмену, – **антивитамины**.

По химическому строению витамины чрезвычайно разнообразны (см. учебники биохимии). Эти вещества разделяют на две группы – **жирорастворимых** и **водорастворимых витаминов**. В период обнаружения первых витаминов их обозначали буквами алфавита; открытые позже витамины известны под химическими названиями.

Витамины выполняют *высокоспецифические функции в метаболизме клеток*. Часто они входят в состав ферментов либо оказывают сложное действие на ту или иную систему (например, витамин С на соединительную ткань). Более подробная характеристика витаминов представлена в табл. 28.3 и 28.4.

Витамины содержатся как в *растительной*, так и в *животной пище*. Количество витаминов в пищевом продукте данного типа может быть различным, так как зависит от условий его получения, хранения и приготовления. Некоторые витамины (например, А и С) чувствительны к свету, теплу или изменениям pH. Существуют пищевые продукты, особенно богатые определенными витаминами (см. табл. 28.3, 28.4, а также [4]). Некоторые витамины не содержатся в пище в готовом виде. Так, витамин К синтезируется нормальной кишечной флорой; некото-

Таблица 28.3. *Жирорастворимые витамины.* Классификация, основные источники и функции [2, 4, 6]. Потребности и симптомы недостаточности приведены в табл. 28.7; см. также с. 731

Название, синонимы	Основные источники	Основные функции
Витамин А Ретинол Антиксерофтальмический витамин	Печень, рыбий жир, молочный жир	Необходим для жизнедеятельности всех эпителиальных клеток и для роста костей
Провитамины β-каротин, каротиноиды	β-каротин в моркови и многих других растительных продуктах	Альдегид витамина А (ретинен) входит в состав родопсина (зрительного пурпурного пигмента)
Витамины группы D (антирахитические витамины) Витамин D_2 Кальциферол Витамин D_3 Холекальциферол Витамин D_4 Дигидрокальциферол	Печень, рыбий жир, рыба, молочный жир, яичный желток	Участвует во всасывании и обмене Ca^{2+}; взаимодействует с паратгормоном, отвечает за кальцификацию костей
Витамин Е Токоферол	Почти во всех растительных продуктах, особенно в растительных маслах	Антиоксидант (например, в обмене ненасыщенных жирных кислот)
Витамин К (антигеморрагический витамин) Витамин K_1 Филлохинон Витамин K_2 Менахинон β-филлохинон	Овощи, печень; вырабатывается кишечной микрофлорой	Участвует в синтезе факторов свертывания крови, особенно протромбина

рые другие витамины образуются в организме из определенных аминокислот или предшественников (**провитаминов**), хотя их выработка может быть недостаточной. Роль провитаминов особенно велика в образовании витаминов группы D. Провитаминами служат: для витамина D_2 – эргостерол, для D_3 – 7-дегидрохолестерол, для D_4 – 22-дигидроэргостерол.

Жирорастворимые витамины (см. табл. 28.3). К жирорастворимым витаминам относятся *витамины А, D, Е и К*. Витамин А может образовываться в организме из каротиноидов – провитаминов, содержащихся в пище. Физиологически эффективные витамины группы D – витамины D_2 и D_3 – образуются в коже из провитаминов – эргостерола (содержащегося в растениях) и 7-дегидрохолестерола в процессе фотохимической реакции с участием ультрафиолетового света.

Водорастворимые витамины (см. табл. 28.4). К водорастворимым витаминам относятся витамины группы *В* (B_1, B_2, B_6, B_{12}), биотин, витамины группы *фолиевой кислоты, никотиновая кислота* и *никотинамид, пантотеновая кислота* и *витамин С*. Многие витамины группы В содержатся в дрожжах, мозгу и печени. Витамин B_{12} содержится только в тех растительных продуктах, которые подвергались сбраживанию.

Антивитамины. В ряде пищевых продуктов обнаружены антивитамины. Так, в яичном белке содержится авидин (вещество, связывающее биотин), а во многих видах сырой рыбы – тиаминаза (фермент, разрушающий тиамин). Иногда в лечебных целях используют искусственные антивитамины, оказывающие влияние на определенные биологические процессы. Так, производные кумарина (антивитамина К) препятствуют свертыванию крови. Антагонист фосфопиридоксаля (активного производного витамина B_6), изониазид, подавляет рост возбудителя туберкулеза. Антибактериальное действие сульфаниламидов объясняется тем, что они служат антагонистами парааминобензойной кислоты, необходимой для роста бактерий.

Вода, соли и микроэлементы

Вода. Содержание воды в большинстве пищевых продуктов превышает 50% (см. табл. 28.2). Ряд продуктов, в том числе хлеб, масло и сыр, содержат меньше воды. Для составления точного баланса жидкости в организме необходимо учитывать не только поступление воды с пищей, но также ее образование в ходе обменных процессов. В условиях покоя в организме ежедневно образуется около 350 мл воды.

Таблица 28.4. *Водорастворимые витамины.* Классификация, основные источники и функции [2, 4, 6]. Потребности и симптомы недостаточности приведены в табл. 28.9; см. также с. 732

Название, синонимы	Основные источники	Основные функции
Витамин B_1 Тиамин Аневрин	Свинина, зерно	Кофермент пируваткарбоксилазы
Витамин B_2 Рибофлавин Лактофлавин	Молоко, мясо, яйца, рыба, зерно	Входит в состав флавиновых («желтых» дыхательных) ферментов
Витамины группы B_6 Группа пиридоксина (пиридоксол, пиридоксаль, пиридоксамин)	Мясо, рыба, молоко, овощи, зерно	Кофермент различных ферментных систем (например, декарбоксилаз аминокислот, трансаминаз, дегидратаз, десульфогидраз)
Витамин B_{12} Цианкобаламин	Печень, другие животные продукты	Компонент ферментов метилирования и метаболизма нуклеиновых кислот
Другие витамины группы В		
Биотин (витамин Н)	Печень, почки, яичный желток, соевые бобы; вырабатывается кишечной микрофлорой	Компонент карбоксилаз, карбокситрансфераз, дезаминаз
Группа фолиевой кислоты Фолиевая кислота (= птероилглутаминовая кислота, тетрагидрофолиевая кислота)	Овощи, зерно, мясо, молоко, соевые бобы	Метаболизм одноуглеродных фрагментов, синтез пуринов и метионина
Ниацин Никотиновая кислота Никотинамид	Мясо, рыба, молоко	Кофермент многих дегидрогеназ (например, НАДН)
Пантотеновая кислота	Почти во всех пищевых продуктах	Компонент кофермента А
Витамин С Аскорбиновая кислота	Свежие фрукты и растения (особенно картофель, цитрусовые, помидоры, зеленый перец)	Играет важную роль в образовании межклеточных структур, участвует в гидроксилировании; компонент ферритина
«Витаминоиды»		
Холин	Почти во всех пищевых продуктах	Транспорт жирных кислот
Инозитол	Почти во всех животных и растительных продуктах	Субстрат для синтеза инозитолфосфатидов; участвует в обменных процессах в митохондриях и в транспорте катионов

Соли. Соли, как и вода, служат составной частью внутренней среды организма. Постоянство ионного состава и pH жидкостей организма – это первоочередное условие нормальной жизнедеятельности его клеток. Наиболее важное значение среди ионов имеют катионы Na^+, K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+}, а также анионы Cl^- и PO_4^{3-} (см. с. 415).

Микроэлементы. К ним относят элементы, содержащиеся в организме и пище в крайне малых количествах. Микроэлементы подразделяют на три группы.

1. Элементы с известной или предполагаемой функцией. К таким относятся, в частности, **железо** (входит в состав гема), фтор, иод (входят в состав гормонов щитовидной железы), а также медь, марганец, молибден, цинк и т. д. (компоненты ферментных систем).
2. Элементы, оказывающие токсическое действие. К ним относятся сурьма, мышьяк, свинец, кадмий, ртуть и таллий. Эффекты большинства этих элементов представляют особый интерес для промышленной токсикологии.
3. Элементы, не выполняющие каких-либо физиологических функций и не необходимые для организма, такие, как алюминий, бор, серебро и теллур.

Экстрактивные и грубоволокнистые вещества

К группе *экстрактивных веществ* относятся различные соединения, определяющие вкус и запах пищи. Эти соединения не требуются для жизнедеятельности организма, но играют роль в создании *хорошего самочувствия* и в *секреции пищеварительных соков.* Неперевариваемые *грубоволокнистые вещества* – это главным образом полисахариды типа целлюлозы, обеспечивающие прочность кле-

точных стенок растений. Они не подвергаются химическому расщеплению в пищеварительном тракте человека. Значение грубоволокнистых веществ рассмотрено на с. 737.

Примеси

В процессе получения и хранения пищевых продуктов в них могут попасть случайно или быть сознательно внесены непосредственно не требующиеся человеку вещества, которые способны, если они присутствуют в слишком больших количествах, оказывать токсическое действие.

Лекарственные средства. В настоящее время при выращивании убойного скота животным часто вводят лекарственные средства. Это делают либо в гигиенических целях, либо для ускорения роста до товарной массы. Поскольку лекарственные препараты откладываются в печени, жировой и мышечной тканях, они могут, поступая вместе с пищей, оказывать влияние на организм человека и вызывать аллергические состояния, нечувствительность к антибиотикам, а также гормональные нарушения.

Металлы. К металлическим примесям относятся кроме токсичных микроэлементов такие радиоактивные вещества, как цезий-137 и стронций-90.

Добавки. Эта категория примесей включает главным образом *ароматизирующие вещества, красители* и *консерванты*, добавляемые в пищевые продукты в процессе их изготовления. Каковы бы ни были преимущества, получаемые от внесения подобных веществ, их нельзя использовать без тщательных предварительных испытаний. Так, канцерогенное действие пищевого красителя «масляного желтого» было обнаружено лишь спустя десятилетия после того, как его стали применять в качестве пищевой добавки. В настоящее время существуют тысячи пищевых красителей и ароматизирующих добавок. По-видимому, большая часть таких веществ не обладает фармакологическим действием, однако у предрасположенных лиц они могут вызывать аллергические реакции.

Пестициды. Пестициды – это вещества, используемые для защиты сельскохозяйственных растений и запасов продуктов от вредителей. Существуют четыре разновидности пестицидов: *инсектициды* (для уничтожения насекомых-вредителей), *гербициды* (для уничтожения сорняков), *акарициды* (для уничтожения клещей) и *фунгициды* (для уничтожения грибков). Поскольку многие из этих веществ ядовиты для человека, установлены максимально допустимые значения их содержания в пище. Некоторые пестициды, особенно жирорастворимые, могут откладываться в жировой ткани животных. Такие вещества выводятся из организма очень медленно и поэтому обладают длительным сроком действия.

Наиболее опасны с точки зрения отравления пестицидами фрукты, овощи и мучные изделия, а из животных продуктов молочный жир.

28.2. Нормы питания: признаки недостаточного и чрезмерного потребления пищевых продуктов

Данные о потребностях человека в тех или иных компонентах пищи существенно варьируют. Частично это связано с различиями между *требуемыми* и *рекомендуемыми количествами*. Величины потребностей в питательных веществах в строгом смысле относятся к условиям равновесия обменных процессов, в то время как при составлении рекомендаций по их потреблению обычно учитывают дополнительный «фактор надежности». При дальнейшем обсуждении мы будем исходить из рекомендаций Германского общества питания [6]. Рекомендации других организаций обычно несколько отличны от них. Потребности людей в различных компонентах пищи зависят от ряда факторов – возраста, пола, конституции, физической нагрузки, стресса и беременности, т. е. они широко варьируют. Поэтому в таблицах норм питания всегда содержатся лишь *общие рекомендации*.

Недостаточность тех или иных компонентов пищи возникает в результате либо пониженного *потребления*, либо повышенной *потребности* в них. В большинстве случаев наблюдается недостаточность одновременно нескольких питательных веществ (белков, жиров и углеводов), а также витаминов, солей и микроэлементов (например, при голодании или *нарушении всасывания*). Однако существуют некоторые типичные заболевания, связанные преимущественно с недостаточным поступлением одного какого-либо вещества (см. табл. 28.7 и 28.9).

Если раньше специалисты в области питания сталкивались главным образом с результатами недостаточного потребления каких-либо веществ, то теперь они имеют дело также с последствиями их чрезмерного потребления, приводящего обычно к таким состояниям, как **ожирение, гипервитаминоз, водная интоксикация и избыток электролитов**.

Питательные вещества

Потребности организма в жирах, белках и углеводах зависят от его потребностей в энергии. Кроме того, некоторое *минимальное количество* каждого из этих компонентов пищи необходимо в связи с их специальными функциями и не может быть восполнено за счет других веществ (табл. 28.5). Если поступление этого минимального количества должно обеспечиваться, то остальное количество данного компонента может быть заменено в соответствии с правилом изодинамии (с. 723). Особо тяжелые нарушения возникают при недостаточном потреблении белков.

Таблица 28.5. Рекомендации по суточному потреблению питательных веществ (для взрослых) и проявления их недостаточного или избыточного поступления

	Суточная потребность [6]	Дополнительные потребности	Депо	Проявления недостаточности	Проявления избыточного потребления
Белки	0,8 г/кг массы при условии достаточного содержания незаменимых аминокислот (например, при приеме по меньшей мере половины общего количества белка в виде животного белка)	Старики и дети – 1,2–1,5 г/кг; при тяжелой мышечной работе, росте мышц, беременности и тяжелых заболеваниях – до 2 г/кг массы	Мобилизуемый резерв – 45 г (40 г в мышцах, 5 г в крови и печени)	Голодные отеки, подверженность инфекциям, апатия, атрофия мышц, нарушения развития у детей	Преобладание процессов гниения в кишечнике; у предрасположенных лиц подагра вследствие избыточного потребления мясных продуктов
Углеводы	По меньшей мере 100 г (для питания мозга) либо – 200 г белка (глюконеогенез)	При физической нагрузке	300–400 г гликогена	Похудание, снижение работоспособности, обменные нарушения, гипогликемия, кетоз	Преобладание процессов брожения в кишечнике, ожирение
Жиры	«а» + «б» – 25% общего числа калорий	При физической нагрузке	Крайне широко варьирует	Похудание, снижение работоспособности, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов с проявлением их недостаточности	Гипертриглицеридемия и гиперхолестеролемия с развитием атеросклероза, ожирение
а) насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты					
б) незаменимые жирные кислоты	Около 1/3 общего количества жиров	При физической нагрузке	Крайне широко варьирует	Гематурия, кожные заболевания, повреждения митохондрий, нарушения обмена веществ	Увеличение потребности в витамине Е (токофероле)

Минимальные потребности в питательных веществах

Почти все ткани организма в ходе так называемого *структурного метаболизма* претерпевают постоянный распад и обновление либо превращение. Эти процессы не сводятся просто к перестройке одного и того же количества компонентов; для них требуется постоянное поступление нового материала. Это связано, в частности, с потерей некоторых структур – например, слущиванием эпителиальных клеток с поверхности кожи и кишечника. Такие потери связаны главным образом с белковым балансом.

Белковый баланс. При безбелковой диете, полностью удовлетворяющей потребности человека в энергии, потери белка составляют 13–17 г в сутки (**абсолютный белковый минимум**, коэффициент изнашивания). Однако даже если к рациону добавить это количество белка, белковый баланс не наступит, что связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, потребление белка по неясным пока причинам сопровождается повышением скорости выведения азота (показатель потерь белка). Во-вторых, в зависимости от аминокислотного состава белков в пище их доля, идущая на построение белков организма, может варьировать. Таким образом, белки различаются по своей ценности для человека в соответствии с содержанием в них незаменимых аминокислот. Показателем этой *биологической ценности* может служить количество белков организма, восполняемое при потреблении 100 г пищевого белка. Для животных белков этот показатель составляет 80–100 г (100 г животного белка может превратиться в 80–100 г белка организма), а для растительных – лишь 60–70 г. Это связано с тем, что доля незаменимых аминокислот в растительных белках не соответствует доле этих аминокислот в белках человека.

Для поддержания белкового баланса содержание белка при смешанной диете должно составлять 30–40 г

в сутки. Это так называемый **белковый минимум**. В норме белковый баланс устанавливается в том случае, когда количество потребленного азота соответствует количеству выделившегося азота (содержание азота в белке равно примерно 16%). Однако хотя белковый минимум и обеспечивает выживание организма, это количество белка, как было установлено, становится недостаточным при нормальной физической работе. Для *оптимальной* деятельности организма ежедневное поступление белка должно составлять согласно рекомендациям *0,8 г на 1 кг массы тела* (**белковый оптимум**), причем примерно половина этого белка должна быть животного происхождения. Особо внимательно надо подходить к составлению диет, в которых все белковые продукты растительные. При физической работе, беременности и тяжелых заболеваниях ежедневные потребности в белке возрастают до 2 г/кг; у детей и стариков они составляют 1,2–1,5 г/кг.

Минимальные потребности в жирах и углеводах. Минимальная потребность в жирах определяется содержанием в них жирорастворимых витаминов (хотя желчных кислот вполне достаточно для нормального всасывания этих витаминов в кишечнике), а также незаменимых жирных кислот. Что же касается минимальной потребности в углеводах (около 100 г в сутки), то ее определяет главным образом метаболизм клеток головного мозга, зависящий почти исключительно от глюкозы.

Потребности в питательных веществах (см. табл. 28.5). Потребности в белках, жирах и углеводах зависят от интенсивности энергетического обмена (см. с. 657). Эти потребности увеличиваются при тяжелой мышечной работе, беременности, общем повышении мышечного тонуса (например, при дрожи или судорогах) и некоторых заболеваниях. Во время тяжелой болезни интенсивность обмена может повышаться очень существенно (см. табл. 24.6, с. 664); например, при повреждениях черепа или головного мозга она становится такой же, как в условиях тяжелой физической работы. Об этом надо помнить, назначая подобным больным диету. Калорийность диеты детей (на 1 кг массы тела) должна быть выше, чем у взрослых, в связи с их быстрым ростом.

Запасы питательных веществ. Углеводы и белки могут запасаться в организме лишь в ограниченных количествах. Кратковременный резерв белка составляет всего около 45 г, а запас гликогена – 300–400 г. Таким образом, значительное количество энергии может запасаться лишь в виде жира (табл. 28.5).

Проявления недостаточности питательных веществ. К типичным симптомам недостаточности питательных веществ относятся снижение физической и умственной работоспособности, подверженность ряду заболеваний и уменьшение массы тела. Недостаточность белков приводит, в частности, к отекам, а у детей – к нарушению развития (табл. 28.5).

Проявления чрезмерного потребления питательных веществ. Переедание приводит к ожирению, снижению физической работоспособности и уменьшению продолжительности жизни (табл. 28.5).

Составляя **энергетический баланс**, следует помнить о том, что некоторые вещества всасываются не полностью: при смешанной диете, характерной для жителей Центральной Европы, на неусвоенные вещества приходится около 6% общего калоража пищи. Кроме того, необходимо учитывать специфическое динамическое действие питательных веществ (с. 723 и табл. 28.6).

Таблица 28.6. Расчет суточных затрат энергии для представителя профессии, связанной с физическим трудом средней тяжести (заводской рабочий: 56 лет, масса тела – 77 кг, рост – 172 см) (по [3])

Основной обмен		6740 кДж/сут
Прибавка:	а. Физическая активность вне работы	1670 кДж/сут
	б. Работа	3770 кДж/сут
	в. Поправка на неполную усвояемость (6% общих энергозатрат)	820 кДж/сут
	г. Специфическое динамическое действие пищи (6% общих энергозатрат)	820 кДж/сут
Итого:		13 820 кДж/сут

Витамины

Величины суточной потребности человека в различных витаминах приведены в табл. 28.7 и 28.8. Эта потребность возрастает во время физической *работы* и после нее, а также при многих *заболеваниях*. При работе потребность в энергии увеличивается в большей степени, чем потребность в витаминах; поэтому, если человек потребляет достаточно пищи для покрытия повышенных затрат энергии, он автоматически получает необходимое количество витаминов. Напротив, при некоторых заболеваниях повышенная потребность в витаминах сочетается с потерей аппетита, что может приводить к гиповитаминозу. В таких случаях показано *профилактическое* назначение витаминов.

При достаточно калорийном рационе **гиповитаминоз** может развиться в том случае, если этот рацион *слишком однообразен* (например, у строгих вегетарианцев). Недостаточное содержание витаминов в пище наблюдается также при неправильном ее приготовлении. Некоторые витамины разрушаются в процессе хранения, консервирования и приготовления пищи. Содержание витаминов в

Таблица 28.7. *Жирорастворимые витамины.* Симптомы недостаточности, депо и рекомендуемые суточные нормы для взрослых

Витамины	Симптомы недостаточности	Депо	Суточные нормы
A	*«Куриная слепота»*, нарушения ороговения эпителия, нарушения роста	В больших количествах в печени	0,8–1,1 мг витамина A, ≈ 1,6–2,2 мг β-каротина; макс. доза: 15 мг витамина
D	*Рахит*, нарушение роста костей и окостенения	В небольших количествах в печени, почках, кишечнике, костях, надпочечниках	5,0 мкг; детям и беременным 10 мкг; макс. доза: 25 мкг
E	Нарушение метаболизма в мышцах и проницаемости сосудов	Несколько граммов в печени, жировой ткани, матке, гипофизе, надпочечниках	12 мг токоферола
K	Замедление свертывания крови, спонтанные кровотечения	В очень небольших количествах в печени и почках	При нормальной кишечной микрофлоре не требуется; в противном случае – ≈ 1 мг; в качестве профилактики при ранних менструациях – около 1 мг однократно

пищевых продуктах снижается весной, что связано как со временем года, так и с длительным хранением. Это, по-видимому, служит причиной *«весенней лихорадки»*. Для усваивания жирорастворимых витаминов содержащие их продукты следует употреблять в пищу только вместе с жирами или желчными кислотами; особенно это касается богатой β-каротином растительной пищи, не содержащей жиров.

Таблица 28.8. Обеспеченность взрослого человека витаминами за счет собственных резервов организма (по [15])

Витамин B_{12}	3–5 лет	Рибофлавин	2–6 недель
Витамин A	1–2 года	Ниацин	2–6 недель
Фолиевая кислота	3–4 месяца	Витамин B_6	2–6 недель
Витамин C	2–6 недель	Тиамин	4–10 дней

Заслуживают внимания некоторые особенности определенных витаминов. Так, действие *никотиновой кислоты* тесно связано с незаменимой аминокислотой *триптофаном*; при достаточном содержании этой аминокислоты в рационе симптомов авитаминоза не возникает даже в том случае, если никотиновая кислота с пищей не поступает. При увеличении потребления незаменимых жирных кислот возрастает потребность в *токоферолe* (витамин E). Дисбактериоз кишечника (возникающий, например, в результате лечения антибиотиками) может приводить к недостаточности *витамина K* и *биотина*. Потребности в тиамине (витамине B_1) в значительной степени покрываются за счет зерновых продуктов. Поскольку современный человек потребляет эти продукты в меньшей степени, предпочитая им рафинированные мучные изделия, содержашие недостаточно тиамина, некоторые из этих изделий в настоящее время специально обогащают витамином B_1 и другими витаминами группы B. У лиц, потребляющих в больших количествах алкоголь, отчетливо повышена потребность в никотиновой и фолиевой кислотах и витаминах B_2 и B_{12}.

Запасы витаминов в организме. В организме могут существовать значительные запасы жирорастворимых витаминов. Некоторые из этих витаминов (например, витамин A; см. табл. 28.8) откладываются в количествах, достаточных на несколько лет. Водорастворимый витамин B_{12} также может накапливаться в больших количествах (см. табл. 28.8). Запасы же многих других витаминов ограниченны и должны регулярно восполняться.

Гиповитаминозы. В странах Европы классические гиповитаминозы встречаются редко. Проявления недостаточности витаминов (см. табл. 28.7 и 28.9) могут возникать в результате либо *неправильного питания* (несбалансированного или малокалорийного рациона, например, при соблюдении строгого поста), либо *нарушения всасывания*. У детей грудного и ясельного возраста, не получающих достаточного *профилактического курса витаминов группы D*, до сих пор встречается рахит (гиповитаминоз D).

Поскольку запасы большинства водорастворимых витаминов в организме ограниченны, при неправильном питании или нарушении всасывания может возникнуть *недостаточность (гиповитаминоз) сразу нескольких таких витаминов*. При гиповитаминозах почти всегда наблюдается *снижение* физической и умственной *работоспособности*, проходящее после приема витаминов. В то же время *нет данных о том, что потребление дополнительного количества витаминов способствует повышению работоспособности у правильно питающихся людей.*

Гипервитаминозы. Некоторые люди, предполагая, что витамины «не повредят», принимают их в чрезмерных количествах. В то же время известны состояния передозировки витаминов – **гипервитаминоза** (хотя токсические дозы тех витаминов, которые в настоящее время определены как потенциально

Таблица 28.9. *Водорастворимые витамины.* Симптомы недостаточности, депо и рекомендации по потреблению для взрослых

Витамин	Симптомы недостаточности	Депо	Суточная потребность
B_1	*Бери-бери*, полиневрит, поражения ЦНС, параличи, атрофия мышц, сердечная недостаточность	Около 10 мг в печени, миокарде, мозгу	1,1–1,5 мг или 0,12 мг/МДж; у алкоголиков – выше
B_2	Задержка роста, кожные болезни	Около 10 мг в печени и скелетных мышцах	1,5–1,8 мг или 0,14 мг/МДж
B_6	Дерматит, полиневрит, судороги	Около 100 мг в мышцах, печени, мозгу	2,0–2,6 мг или 0,02 мг/г белка пищи
B_{12}	*Пернициозная анемия, фуникулярный миелоз*	1,5–3 мг; в основном в печени	5 мкг!
Биотин	Дерматит	Около 0,4 мг в печени и почках	При нормальной кишечной микрофлоре не требуется; в противном случае – около 0,3 мг
Фолиевая кислота	*Пернициозная анемия*	12–15 мг в печени	0,4 мг; при беременности – 0,8 мг
Никотиновая кислота	*Пеллагра*, фотодерматит, парестезии	Около 150 мг в печени	15–20 мг или в 60 раз больше триптофана
Пантотеновая кислота	Нарушения ЦНС	Около 50 мг в надпочечниках, почках, печени, мозгу, сердце	8 мг
C	*Цинга*, нарушения соединительной ткани, кровоточивость десен, подверженность инфекциям, психозы	1,5 г в мозгу, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, печени, сердце	75 мг; у курильщиков на 40% выше
Витаминоиды			
Холин	Неизвестны	Во всех клетках	1,5–4,0 г
Инозитол	»	» » »	Около 1 г

опасные, весьма высоки). Ряд витаминов вызывает осложнения (например, коллапс; см. табл. 28.10) при внутривенном введении.

Большинство взрослых людей в отличие от детей и беременных женщин не нуждается в дополнительном поступлении *витамина D*, поскольку в рационе содержится достаточное количество соответствующих провитаминов. В настоящее время многие пищевые продукты, в том числе некоторые диетические продукты, маргарин и молоко, обогащают витамином D. В связи с этим взрослые обычно потребляют его в количествах, значительно превышающих даже потребности детей. Для борьбы с повышенным уровнем липидов в крови иногда назначают никотиновую кислоту в количестве 2 г в сутки.

Вода, соли и микроэлементы

Вода. Потребности человека в воде могут быть различны. Они значительно возрастают в условиях

Таблица 28.10. Витамины, для которых установлена возможность передозировки (см. табл. 28.8 и 28.9). Суточная потребность, токсические дозы и симптомы гипервитаминоза у человека

Витамин	Суточная потребность	Токсическая доза (за сутки)	Проявления передозировки
A	0,8–1,1 мг	35 мг (или 600 мг однократно)	Изменения кожи, слизистых и костей; головная боль, эйфория, анемия
D	25 мкг	500 мкг/кг	Вымывание Ca^{2+} из костей, отложения Ca^{2+}, нарушения ЦНС и почек
K	0–1 мг	?	При ранних менструациях – анемия. Иногда при внутривенном введении – коллапс
B_1	1,1–1,5 мг	?	Иногда при внутривенном введении – коллапс
Никотиновая кислота	15–20 мг	(3–4 г?)	Нарушения пищеварения, изменения кожи, снижение остроты зрения
C	75 мг	5 г	Расстройства кишечника; при предрасположенности – нарушения работы почек

обильного потоотделения (при высокой температуре окружающей среды или тяжелой работе) и после употребления соленой пищи. Суточные потребности взрослого человека в воде колеблются в зависимости от условий в пределах 20–45 мл/кг массы тела. Существуют следующие *усредненные данные*, характеризующие **водный баланс** [13]: минимальная суточная потребность человека массой 70 кг в воде составляет около 1750 мл; из них 650 мл потребляется с *питьем*, примерно 750 мл – с *твердой пищей* и приблизительно 350 мл образуется в *реакциях окисления*. Если потребление воды превышает эту величину, то у здорового человека избыточная жидкость выводится почками; у лиц же, страдающих заболеваниями сердца и почек, жидкость может задерживаться в организме (отеки; см. с. 524 и 822).

Недостаточное потребление воды. При потере воды, достигающей 5% веса тела, наблюдается выраженное *снижение работоспособности*. Если потеря воды превышает 10% веса тела, возникает *тяжелое обезвоживание*, а если она составляет 15–20%, или около 1/3–1/4 общего содержания воды в организме (на долю воды приходится около 60% массы тела), наступает *смерть*.

Последствия избыточного потребления воды. При чрезмерном потреблении в течение короткого времени гипотонических растворов или потере большого количества соли жидкость может временно перемещаться во *внутриклеточное пространство* (с. 822). В результате может возникать так называемая *водная интоксикация*, характеризующаяся симптомами *отека головного мозга* – нарушением трудоспособности, головной болью, тошнотой и судорогами.

Соли. В табл. 28.11 приведены рекомендации по приему некоторых важнейших электролитов. Причины и проявления нарушений водно-солевого баланса обсуждаются в разд. 31.2 и 31.3.

Таблица 28.11. Рекомендации для взрослых по потреблению важнейших ионов, г/сут (по [6])

Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	P
2–3	3–4	0,8	0,3–0,35	3,5	0,8

Потребность в *кальции* увеличивается в те периоды жизни, когда происходит *рост костей* (у беременных женщин и детей). Возникновению *недостаточности кальция* способствует потребление пищи с высоким содержанием *щавелевой кислоты* (например, шпината и ревеня). Эта кислота связывает значительное количество пищевого кальция, переводя его в *нерастворимый оксалат кальция* и препятствуя тем самым его всасыванию. Особенно богаты кальцием молоко и молочные продукты.

Минимальная суточная потребность в *хлориде натрия* (поваренной соли) составляет менее 1 г. Потребление соли жителями Центральной Европы в среднем превышает эту величину примерно в 10 раз. Поскольку чрезмерное потребление соли может вызвать повышение артериального давления, суточное поступление соли с пищей не должно превышать 10 г.

Микроэлементы. Существует множество микроэлементов, выполняющих определенные физиологические функции. Здесь мы рассмотрим лишь *железо*, *фтор*, *иод* и *медь*. В табл. 28.12 приведены рекомендации по потреблению этих микроэлементов, величина их запасов в организме и проявления их недостаточности. Потребности в железе и иоде повышены у детей и беременных женщин. При передозировке почти всех микроэлементов возникают нарушения тех или иных физиологических функций. Особенно опасен в этом отношении фтор, токсическая доза которого лишь незначительно превышает суточную потребность (см. табл. 28.12). Содержание микроэлементов в пище подробно описано в ряде работ [6].

Недостатком иода обусловлено заболевание, характеризующееся увеличением щитовидной железы и иногда сопровождаемое нарушением секреции тироксина. В некоторых районах земного шара оно встречается с повышенной частотой (эндемический зоб). После того как было начато обогащение поваренной соли небольшими количествами иода, заболеваемость зобом резко снизилась.

Единственный компонент питания, недостаточность которого *распространена в условиях Центральной Европы*, – это **железо**. Содержание железа в пище лишь с трудом покрывает потребности в этом микроэлементе, поскольку в кишечнике всасывается лишь 3–8% железа растительного происхождения и около 23% – животного (в составе гема). Основные симптомы, наблюдающиеся при недостаточности железа, – это утомляемость, головная боль, снижение работоспособности и нарушение роста кожи и ее производных (волос и ногтей). При значительном недостатке железа возникает *железодефицитная анемия*. Если человек периодически *теряет кровь* (при менструациях, желудочно-кишечных кровотечениях, в результате частой сдачи крови и т. д.), то обычный рацион питания, характерный для жителей Центральной Европы, уже не может восполнить потерь железа. В связи с этим у многих женщин детородного возраста нет мобилизуемых запасов Fe^{2+}, и при дополнительной кровопотере (например, при хирургических операциях) или повышении потребности в железе во время беременности у них может возникнуть железодефицитная анемия. В странах Европы такая анемия встречается у 30–40% женщин детородного

Таблица 28.12. Микроэлементы с хорошо известными физиологическими функциями. Проявления недостаточности, величина запасов и рекомендации по потреблению для взрослых

Микроэлемент	Симптомы недостаточности	Запасы	Суточная потребность
Железо	Железодефицитная анемия	4–5 г, из них 800 мг способно мобилизоваться	12 мг Fe^{2+}; у женщин детородного возраста – 18 мг
Фтор		?	Для профилактики кариеса – 1 мг; свыше 5 мг – токсичен! (остеосклероз)
Иод	Зоб, гипотиреоз	10 мг	180–200 мкг
Медь	Нарушение всасывания железа, анемия, нарушение пигментации	100–150 мг	2–4 мг

возраста, хотя в странах, где население потребляет мясо в больших количествах, она начинает встречаться реже.

28.3. Усвоение питательных веществ; пищевой рацион

Усвоение питательных веществ

В обменные процессы организма могут включаться только компоненты пищи, *всосавшиеся* в пищеварительном тракте. Большая часть этих компонентов должна предварительно подвергнуться перевариванию; однако даже при нормальном пищеварении всосаться могут не все вещества (или продукты их расщепления). *Усвояемость смешанной пищи, характерной для жителей Центральной Европы, составляет только 90–95%* (по калорической ценности). Это связано с тем, что некоторые вещества (например, растительный углевод *целлюлоза*) не перевариваются в верхних отделах пищеварительного тракта человека. Если целлюлозные стенки растительных клеток не разрушаются во время предварительной обработки пищи (например, при ее приготовлении или жевании), то содержимое растительных клеток не усваивается. Усвояемость пищи снижается также при кишечных заболеваниях типа дизентерии или холеры и после резекции кишечника. Однако в общем случае способность кишечного эпителия к переносу питательных веществ лишь изредка служит фактором, лимитирующим всасывание.

Биологическая ценность питательных веществ. Ценность всосавшихся питательных веществ для организма может быть различной в зависимости от их природы (с. 729). Это особенно касается белков, поскольку содержание в них незаменимых аминокислот варьирует. *Биологическая ценность растительных белков ниже, чем животных.*

Сбалансированный рацион

Составление сбалансированного рациона имеет большое практическое значение. Многие вопросы диетологии в настоящее время служат предметом горячих споров. Существуют четыре основных *физиологических* принципа составления пищевых рационов.

1. **Калорийность** суточного рациона данного человека должна соответствовать его энергетическим затратам.
2. Содержание в рационе белков, жиров и углеводов должно быть равным хотя бы **минимальной потребности** в них (см. табл. 28.5).
3. Содержание в рационе витаминов, солей и микроэлементов также должно быть равным по меньшей мере **минимальной потребности** в них (см. табл. 28.7, 28.9, 28.11, 28.12).
4. Содержание в рационе витаминов, солей и микроэлементов должно быть ниже **токсического уровня**.

В 1875 г. немецкий физиолог Фойт предложил использовать для оценки рациона некий показатель ("*Kostmaß*", "diet measure"). В этом показателе учитываются *калорийность рациона и соотношение в нем питательных веществ* [12]. Показатель Фойта, выведенный «для среднего рабочего на основании большого числа наблюдений», был следующим: белки – 118 г, жиры – 56 г, углеводы – 500 г (в весовых процентах – 18 : 8 : 74), 12 750 кДж в сутки. В начале века в результате массового обследования населения был предложен иной рацион: белки – 84 г, жиры – 65 г, углеводы – 453 г (в весовых процентах – 14 : 11 : 75), 11 730 кДж в сутки [11]. Из этих данных было выведено известное соотношение белков, жиров и углеводов в сбалансированном рационе (1 : 1 : 4 в весовых единицах, или 15 : 30 : 55% в единицах энергии).

Современные рекомендации составлены с некоторым «запасом надежности» (табл. 28.13). Суточный рацион здорового взрослого человека должен быть следующим [6]: *белки* – 0,8 г/кг, в том числе по меньшей мере половина должна приходиться на животные белки; *жиры* – 25–30% общего числа калорий (из них одна треть – насыщенные жирные кислоты); энергетические затраты у лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом, могут покрываться на 40% за счет жира; оставшаяся часть энергии, если только она превышает 10%, должна обеспечиваться *углеводами* (в среднем 55–65% общего количества калорий). Исследования, прове-

Таблица 28.13. Калорийность рациона для лиц в возрасте 19–50 лет; усредненные данные для населения Германии по результатам обследования, проведенного в 1980–1981 гг. (по [5])

	Женщины		Мужчины	
	рекомендуемая величина	фактическая величина	рекомендуемая величина	фактическая величина
Общее поступление энергии, кДж/сут	8800	12 200	10 500	16 300
Белки, г/сут	45	74	55	105
Жиры, г/сут	58–81	118	68–95	143
Углеводы, г/сут	298–352	293	354–417	380
Алкоголь (в сутки)	34 г ≈ 1020 кДж		60 г ≈ 2070 кДж	
Доля общей калорийности	8%		13%	

денные во время и после обеих мировых войн, т. е. в условиях недостаточного и плохо сбалансированного питания населения, а также более поздние работы показали, что для жителей европейских стран такое соотношение является оптимальным.

В настоящее время средние *энергетические затраты* населения повсеместно снизились, поскольку доля тяжелого физического труда уменьшилась. Так, рацион жителей ФРГ, как и других развитых стран, по данным на 1980–1981 гг. был *чрезмерно калорийным* и включал *слишком много жиров* и *слишком мало углеводов* (табл. 28.13). Кроме того, при среднем суточном потреблении алкоголя 34–69 г добавляется 1020–2070 кДж/сутки (табл. 28.13).

Из существенных различий между рекомендуемыми и фактическими значениями потребления пищи, приведенными в табл. 28.13, вовсе не следует, что ежедневное депонирование энергии должно составлять 3400 кДж у женщин и 5800 кДж у мужчин: это привело бы к тому, что за каждые сутки в их организме откладывалось бы соответственно 87 и 150 г жира! Дело в том, что, во-первых, данные о потреблении пищи получены на основании данных о количестве проданных продуктов, а они еще не означают, что все эти продукты были съедены; во-вторых, влияние, оказываемое избыточным потреблением питательных веществ на отложение жира, очень неоднозначно и не сводится к простой линейной зависимости.

При небольших **отклонениях от рекомендуемых соотношений питательных веществ в пище** серьезных нарушений не возникает. Жиры и углеводы в широких пределах взаимозаменяемы соответственно их калорийности (правило изодинамии; с. 723). При **недостаточном потреблении углеводов** глюкоза может образовываться путем *глюконеогенеза* из *глюкопластических аминокислот*, если только имеется некоторый их избыток. Первым признаком понижения уровня сахара в крови (*гипогликемии*) служит сильное чувство голода и снижение физической и умственной работоспособности. Если сахар крови снижается настолько, что перестают удовлетворяться потребности в нем головного мозга, наступают потеря сознания и судороги (*гипогликемический шок*). Если же **углеводы потребляются в избытке**, то они *превращаются в жиры* и в таком виде откладываются в запас. В результате возникает ожирение. Кроме того, чрезмерное потребление углеводов может приводить к расстройствам пищеварения из-за усиления процессов брожения в толстом кишечнике.

При значительном **снижении потребления жиров** уменьшается *поступление жирорастворимых витаминов*, что может приводить к гиповитаминозам. Кроме того, могут наблюдаться проявления недостаточности незаменимых жирных кислот (см. с. 729). При **повышении** в рационе содержания жиров увеличивается отложение жира в организме, а при чрезмерном потреблении насыщенных жирных кислот может возникать гиперхолестеролемия (см. с. 737) – фактор риска ряда заболеваний. (с. 737). Напротив, увеличение потребления ненасыщенных жирных кислот, возможно, способствует снижению уровня холестерола в крови (см. с. 725).

Недостаточное потребление белков приводит к нарушению физической и умственной работоспособности, угнетению защитных сил организма, повышенной восприимчивости к инфекциям и в крайних случаях к «голодным отекам» и атрофии мышц. При **избыточном потреблении** белков возрастает интенсивность обмена веществ и теплопродукции (специфическое динамическое действие; с. 723). Это может оказаться полезным в условиях холодного климата. Однако при увеличении содержания в рационе белков усиливаются процессы гниения в толстом кишечнике, что может приводить к расстройствам пищеварения. Кроме того, избыточное потребление белков способствует возникновению приступов подагры у лиц, предрасположенных к этому заболеванию. Это связано с тем, что белковая пища содержит большое количество пуриновых оснований.

Особое значение для составления сбалансированного рациона имеет **происхождение пищевых продуктов**. Незаменимые аминокислоты содержатся в основном в *животной пище*, тогда как *растительные продукты* служат главным источником водорастворимых витаминов, солей и микроэлементов. При питании только вегетарианскими продуктами обычно возникают проявления белковой недостаточности, поскольку в этих продуктах не хватает незаменимых аминокислот. Кроме того, животная пища и растительная пища оказывают различное влияние на кислотно-щелочное равновесие в орга-

низме (с. 605). Продукты животного происхождения обладают слабокислой реакцией, т.е. служат донорами H^+; растительные продукты, напротив, играют роль слабых оснований (акцепторов H^+). Сдвиги кислотно-щелочного равновесия, наступающие при потреблении продуктов определенного происхождения, в норме компенсируются почками.

Большое значение для сбалансированного питания имеет также **приготовление** пищи. При ее неправильной обработке могут разрушаться витамины (например, некоторые витамины разрушаются при нагревании). Различные приправы, а также сервировка стола влияют на цефалическую фазу желудочной секреции (см. с. 761). У предрасположенных лиц сокогонное действие специй и алкогольных напитков может приводить к повышенной кислотности содержимого желудка.

В Германии на долю алкоголя приходится в среднем 8% суточного потребления энергии у женщин и 13% – у мужчин, что соответствует 34–69 г алкоголя в сутки. Однако при оценке потребления алкоголя следует исходить не только из его калорической ценности, но также из его *токсического действия*. При длительном потреблении алкоголя в количестве, превышающем 80 г ($\approx$ 2400 кДж) в сутки, развиваются поражения печени; если же потребление алкоголя превышает 160 г в сутки, возникают симптомы интоксикации.

Специальные диеты

При составлении диеты следует учитывать не только *медицинские показания*, но также *возраст* и *профессию* человека. Так, с возрастом потребности в энергии снижаются, а относительная потребность в незаменимых аминокислотах возрастает.

Низкокалорийные рационы. В связи с тем что среди жителей Европы и Северной Америки доля людей, страдающих **ожирением**, возрастает почти в эпидемических масштабах, необходимо остановиться на некоторых особенностях низкокалорийных рационов (хотя обилие диет «для похудения» свидетельствует о том, что идеального решения здесь не существует). Как и во время курса полного голодания (его можно проводить только под наблюдением врача), при длительном соблюдении таких диет нужно следить за тем, чтобы питательные вещества поступали хотя бы в минимально необходимых количествах. Подобные диеты могут быть преимущественно белковыми, жировыми или углеводными. При выборе диеты следует учитывать как ее положительные, так и отрицательные стороны.

Преимущества низкокалорийного рациона, богатого белками, состоят в том, что при нем в достаточной степени утоляется голод и, кроме того, под влиянием специфического динамического действия белков (см. с. 723) возрастает интенсивность обмена. Недостаток же подобной диеты заключается в дороговизне белковых продуктов и в высоком содержании в них жира (в скрытом виде; см. с. 725). **Низкокалорийный рацион, богатый жирами**, также хорошо утоляет аппетит, однако вследствие того, что содержание в таком рационе насыщенных жирных кислот обычно высоко, он может привести к гиперхолестеролемии. Вдобавок у некоторых лиц при повышенном потреблении жиров могут развиваться расстройства пищеварения. Преимущество **низкокалорийного рациона, богатого углеводами**, заключается в том, что во время еды желудок в достаточной степени заполняется пищей. Однако возникающее при этом чувство сытости быстро проходит; к тому же, вскоре после потребления низкомолекулярных углеводов возникают колебания уровня сахара в крови и иногда – гипогликемические состояния. В результате вновь появляется чувство голода.

В последние годы предпринимаются попытки разработать **низкокалорийные продукты питания**. Калорическая ценность таких продуктов снижена на 40–50%, хотя объем остается прежним. Это достигается путем удаления жира, замены сахара на сладкие, но малокалорийные вещества, добавления воды и целлюлозосодержащих продуктов.

Питание лиц пожилого возраста. При расчете рациона для лиц пожилого возраста необходимо исходить из следующих принципов.

1. **Энергетические потребности** у пожилых людей снижены.
2. Суточная **потребность в белках** повышена (1,2–1,5 г/кг массы тела).
3. Примерно 30% всей калорийности должно обеспечиваться за счет **жиров** (суточная потребность – около 70 г). Следует отдавать предпочтение *ненасыщенным жирным кислотам*.
4. Суточное потребление **углеводов** должно составлять около 300 г. Моносахаридов и дисахаридов в пище должно быть как можно меньше.
5. В связи с тем что у пожилых людей наблюдается склонность к остеопорозу (размягчение костей), следует обеспечить достаточное **содержание** в рационе Ca^{2+}. Основными источниками кальция служат молоко и молочные продукты.
6. **Абсолютные потребности в витаминах** в пожилом возрасте не изменяются, однако в связи с уменьшением потребности в энергии потребление пищи в этом возрасте снижается, и в результате могут возникать гиповитаминозы. Кроме того, старики часто отдают предпочтение легкоусвояемой пище (пюре, белому хлебу и т.д.), что также может приводить к недостатку витаминов.

Искусственные диеты представляют собой наборы порошкообразных концентратов пищевых

веществ, содержащие все необходимые компоненты для *сбалансированного питания*. Можно либо полностью обеспечивать подобными диетами питание пациентов, либо применять их в дополнение к естественному питанию.

Грубоволокнистые компоненты пищи. Достоинства, приписываемые диетам с высоким содержанием грубоволокнистых продуктов, заключаются в том, что последние стимулируют перистальтику, ускоряя тем самым продвижение пищевых масс по кишечнику (с. 770), а также способствуют более мягкой консистенции каловых масс. Оба этих фактора играют роль в предупреждении запоров и их последствий (с. 781). Вместе с тем было показано, что даже при длительном питании одними синтетическими продуктами без добавления волокнистых веществ никаких нарушений не возникает. Очевидно, продвижение пищи по желудочно-кишечному тракту может нормально осуществляться как при высоком содержании в рационе грубоволокнистых компонентов, так и при их полном отсутствии. В то же время при диете с низким содержанием таких компонентов действительно могут наблюдаться запоры.

28.4. Расчеты веса и площади поверхности тела

Ожирение как фактор риска

«Факторами риска» в эпидемиологии называют факторы, статистически достоверно ассоциированные с **уменьшением продолжительности** жизни (вместе с тем *причинная* связь между ними неясна). Такие факторы тесно связаны с так называемыми *«болезнями цивилизации»* – инфарктом миокарда, инсультом и т. д. [1, 7, 11, 17]. Одним из факторов риска служит ожирение, так как оно способствует повышению артериального давления и возникновению нарушений обмена веществ. Взаимосвязь между ожирением и уменьшением продолжительности жизни очень сложна и здесь рассматриваться не будет.

Теоретические показатели веса. На основании средних цифр (*«нормальный вес»*), специальных критериев (*«идеальный вес»*) и т. д. были выработаны различные рекомендации относительно веса человека. Поскольку средние данные зависят от характера питания исследуемого контингента, они могут варьировать и существенно изменяться в периоды голода или избыточного питания. В связи с этим для оценки веса как фактора риска на средние показатели опираться нельзя.

Показатели *идеального веса* MLIC представляют собой значения веса, статистически коррелирующие с наибольшей ожидаемой продолжительностью жизни. Эти показатели были получены страховой компанией Metropolitain Life-Insurance Company (отсюда их название) при обследовании более 5 млн. жителей Северной Америки. К другим показателям теоретического веса (см. обзор [18]) относятся *индекс Брока* (рост в см $-100 =$ *индекс Брока* в кг) и *индекс Кетеле*, называемый также *индексом массы тела* (ИМТ); последний равен частному от деления веса (в кг) на квадрат роста (в м). Рекомендуемое значение этого индекса составляет приблизительно 22 для женщин и 24 для мужчин. Германское общество питания рекомендует (исходя в значительной степени из практических соображений) использовать индекс Брока без коррекции [6].

Проблемы, возникающие при использовании теоретически рассчитанных показателей веса, можно проиллюстрировать на примере показателей идеального веса MLIC [21]. Эти показатели выведены для различных возрастов и трех типов телосложения – хрупкого, среднего и крупного (см. [13]). В то же время нет общепризнанных критериев, по которым человека можно отнести к одной из этих трех групп. Кроме того, избыточный вес может быть связан не только с ожирением (в результате переедания), но и с увеличением мышечной массы (в результате тренировки) или количества воды в организме (обычно – при патологии). Из этих трех вариантов только *ожирение* имеет значение для профилактической медицины: оно служит показателем энергетической перегрузки процессов обмена, *статистически достоверно* коррелирует с атеросклерозом, сахарным диабетом и подагрой. В связи с изложенными выше соображениями ожирение лучше диагностировать не путем взвешивания больного, а по содержанию в организме жира, для определения которого существуют довольно простые методы (рис. 28.1).

Соотношения между ростом и весом у детей определяют при помощи так называемых *соматограмм*, разработанных с учетом средних показателей для различных возрастов [13, 20].

Состав тела

Вес человека зависит главным образом от трех показателей: *содержания воды*, *содержания жира* и *мышечной массы*. В среднем на долю внеклеточной воды приходится около 15% веса тела, на долю жира – 20% и на долю мышц – 40%. Все эти три показателя (особенно относительная доля жира) могут значительно варьировать. Отклонения любого из этих показателей (или нескольких одновременно) сопровождаются изменениями веса тела.

Увеличение **содержания воды** приводит к отекам (водянке). При этом вода может распределяться между различными жидкостными пространствами. Методы измерения содержания воды рассматриваются на с. 817. Содержание жира у человека колеблется между 8 и 50%; у женщин это содержание в среднем больше, чем у мужчин (см. табл. 28.14). С возрастом среднее относительное количество жира возрастает. Удобным способом оценки **содер-**

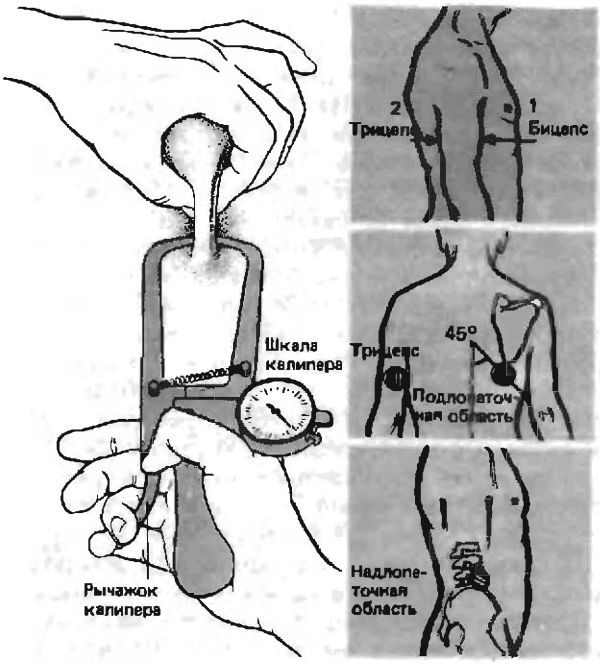

Рис. 28.1. Измерение толщины кожной складки с помощью калипера. В каждом из характерных мест измерения захватывают двумя пальцами кожную складку и оттягивают ее примерно на 1 см. Затем накладывают калипер, отпускают его рычажок и спустя 2 секунды считывают показания шкалы (по [16], цит. по [22])

жания жира служит измерение толщины кожной складки в четырех характерных участках: (над двуглавой и трехглавой мышцами и в подлопаточной и подвздошной областях) при помощи *кронциркуля* (*калипера*) (рис. 28.1). Сумма результатов измерения хорошо соответствует процентному содержанию жира в организме (см. [16] и табл. 28.14). Общее количество жира можно вычислить также, исходя из удельного веса тела (отклонения удельного веса от плотности воды обусловлены главным образом изменениями содержания жира). **Мышечная масса** тела может уменьшаться при голодании и увеличиваться в результате специальной тренировки в изометрическом режиме («культуризм»). Мышечную массу определяют либо по величине экскреции креатина, либо путем радиологического измерения общего содержания калия в организме (с помощью счетчика). Последний способ основан на том, что калий содержится преимущественно в мышцах. Обычно для оценки *мышечной массы* используют показатель *безжировой массы тела* (*БМТ*), равный массе тела за вычетом массы жира.

Площадь поверхности тела

Непосредственно измерить площадь поверхности тела очень трудно. Можно определить ее с помощью приближенной формулы Дюбуа и Дюбуа: $П = 71{,}84 \cdot В^{0{,}425} \cdot Р^{0{,}725}$, где П – площадь поверхности тела в $см^2$; В – вес тела в кг, а Р – рост в см [13]. Для упрощения подсчета площади поверхности тела можно пользоваться номограммами, однако при этом также получают лишь приблизительные значения.

Таблица 28.14. Таблица соотношений между суммарной толщиной кожных складок в четырех характерных местах (см. рис. 28.1) и содержанием жира в организме для мужчин и женщин разных возрастных групп (составлена на основании измерений у лиц с нормальным весом в соответствии с индексом Брока) (по [19])

Возраст, лет	Женщины		Мужчины	
	Σ, мм	% жира	Σ, мм	% жира
15–19	71,0	30,2	48,6	17,4
20–24	73,0	31,5	49,7	18,9
25–29	75,0	32,7	50,8	20,4
30–34	77,0	34,0	51,9	21,9
35–39	79,1	35,2	53,0	23,4
40–44	81,1	36,5	54,0	24,9
45–49	83,2	37,7	55,0	26,4
50–54	85,3	39,0	56,0	27,9
55–59	87,4	40,2	57,0	29,4

Для грубой оценки величины ожоговой поверхности используют *«правило девяток»* Уоллеса. Согласно этому правилу, общую площадь поверхности тела можно разделить следующим образом: 9% – рука, 18% – нога, 36% – туловище и 9% – голова и шея.

Площадь поверхности тела как «общий знаменатель» физиологических параметров. Многие физиологические показатели, такие, как основной обмен, общий объем крови и объем сердца, зависят от размеров тела, и часто их выражают в пересчете на единицу поверхности или массы тела, добавляя при этом прилагательное *относительный* (например, относительный объем сердца). Исходя из теоретических соображений, в качестве «общего знаменателя» различных физиологических показателей лучше использовать не массу тела, а его поверхность. В то же время на практике чаще используют именно массу, поскольку ее можно определить гораздо проще и точнее; кроме того, вес тела служит одной из исходных величин для вычисления площади поверхности.

28.5. Литература

Учебники и руководства

1. *Abholz H.-H., Borgers D., Karmaus W., Korporal J.* (eds.). Risikofactorenmedizin. Konzept und Kontroverse. Berlin-New York: de Gruyter, 1982.
2. *Bässler K.-H., Fekl W., Lang K.* Grundbegriffe der Ernährungslehre Heidelberger Taschenbuch, Nr. 119, Basistext Medizin. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1973.
3. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (ed.). Die wünschenswerte Höhe der Nahrungszufuhr. 12. Ausgabe. Schriftenreihe der "Ernährungsumschau". Frankfurt. Umschau-Verlag, 1966.
4. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (ed.). Material

zum Ernährungsbericht, 1980. Frankfurt. Deutche Gesellschaft für Ernährung e.V., 1980.
5. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (ed.). Ernährungsbericht, 1984. Frankfurt. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 1984.
6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (ed.). Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr (4. erw. Überarb.) Frankfurt. Umschau-Verlag, 1985.
7. *Heyden S.* Infarkt-Prävention heute. Intervention 1970–1984. Ergebnisse–Probleme–Konsequenzen. Mannheim. Boehringer Mannheim GmbH–Galenus Mannheim GmbH, 1984.
8. *Holtmeier H.J.* (ed.). Taschenbuch der Pathophysiologie. Vol. 1 und 2. Stuttgart-New York. Fischer, 1977.
9. *Krebs H.A.* The metabolic rate of amino acids. In: *Munro H.N., Allison J.B.* (eds.). Mammalian protein metabolism. Vol. 1, p. 125. New York-London. Academic Press, 1964.
10. *Rubner M.* Physiologische Verbrennungswerte, Ausnutzung, Isodynamie, Calorienbedarf, Kostmasse. In: *Bethe A., v. Bergmann G., Embden G., Ellinger A.* (eds.). Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Vol. 5. Stoffwechsel und Energiebedarf. p. 134. Berlin. Springer, 1928.
11. *Schwartz F.W.* (red.). Herz-Kreislauf-Vorsorgeprogramme in der Bundesrepublik Deutschland. Köln-Lövenich: Deutscher Ärzteverlag, 1977.
12. *v. Voit C.* Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung. In: *Hermann L.* (ed.). Handbuch der Physiologie, Vol. 6, Teil II. Leipzig: F.C.W. Vogel, 1881.
13. Wissenschaftliche Tabelen–Documenta Geigy (ed.: *J.R. Geigy* AG Pharma, Basel). 7. Aufl., Basel, 1969.

Оригинальные статьи и обзоры

14. *Bässler K.-H.* Die Bedeutung der Brennstoffzufuhr für die Körperfunktionen. Z. Ernährungswiss., **11**, 200 (1972).
15. *Bitsch R.* Die therapeutische Anwendung von Vitaminen. Dt. Apothekerzeit., **125**, 392 (1985).
16. *During J.V.G.A., Womersley J.* Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years, Br. J. Nutr., **32**, 77 (1974).
17. *Grundy S.M., Bilheimer D., Blackburn H., Brown W.V., Kwiterovich P.O., Matison F., Schonfeld G., Weidman W.H.* AhA Committee Report-Rationale of the Diet-Heart-Statement of the American Heart Association. Circulation, **65** (4), 839A (1982).
18. *Knussmann R., Toeller M., Holler H.D.* Zur Beurteilung des Körpergewichts. Med. Welt (Stuttg.), **23**, 529 (1972).
19. *Krämer H.-J., Ulmer H.-V.* Reference values for body fat content as a measure for desirable body fat content. Ernährungswiss., **23**, 1 (1984).
20. *Kunze D.* Somatogramm. Fortschr. Med., **95**, 548 (1977).
21. Metropolitan Life Insurance Company (MLIC, ed.). New weight standards for men and women. Statist. Bull., **40**, 1 (1959).
22. *Ulmer H.-V.* Comparability of absolute and body-related performance capacity in ergometry. In: *Löllgen H., Mellerowicz H.* (eds.). Progress in ergometry. Quality control and test criteria. 5th International Seminar on Ergometry. 188, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. Springer, 1984.

Глава 29
ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

К. Эве, У. Карбах

Основное назначение желудочно-кишечного тракта – превращение пищи в такие молекулы, которые могут всасываться в кровь и транспортироваться в другие органы. Начинаются эти процессы с *механической обработки* пищи (измельчения, перемешивания, перемещения) и *секреции пищеварительных соков*. Содержащиеся в соках ферменты расщепляют белки, жиры и углеводы на мелкие фрагменты, способные всасываться (**переваривание**). Вместе с водой, минеральными солями и витаминами конечные продукты переваривания поступают из просвета кишечника через клетки его слизистой оболочки в кровь и лимфу (**всасывание**).

Желудочно-кишечный тракт представляет собой сплошную трубку, соединяющую ротовое отверстие с анальным, и состоит из ротовой полости, глотки, пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника. В желудочно-кишечный тракт поступают продукты секреции нескольких органов, в том числе слюнных и поджелудочной желез и печени (рис. 29.1). Стенки пищеварительной трубки на всем ее протяжении построены по единому плану (рис. 29.2), хотя разные ее отделы выполняют различные функции.

Одни отделы желудочно-кишечного тракта (ротовая полость и пищевод) служат в основном для *транспортировки пищи*, другие (желудок и толстый кишечник) – для ее *хранения*, третьи (тонкий кишечник) для *переваривания и всасывания*. Регуляция этих функций осуществляется 1) посредством целого ряда гормонов и биологически активных пептидов, 2) за счет сократительной активности гладкомышечных клеток и 3) вегетативной нервной системой. Нарушение нормальной функции пищеварительного тракта может приводить к различным заболеваниям и клиническим проявлениям: расстройствам пищеварения или всасывания, дискинезии (понос, запор, рвота, недержание кала) и таким явлениям, как изжога, ощущение тяжести и переполнения, колики и тошнота.

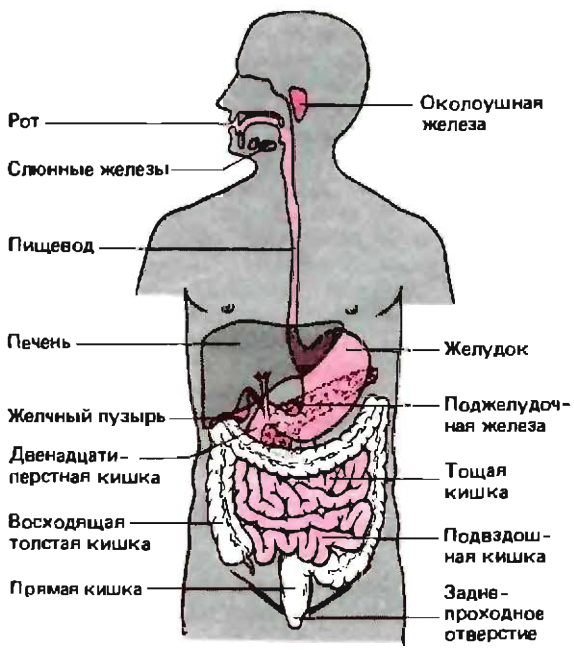

Рис. 29.1. Расположение органов, участвующих в переваривании и всасывании

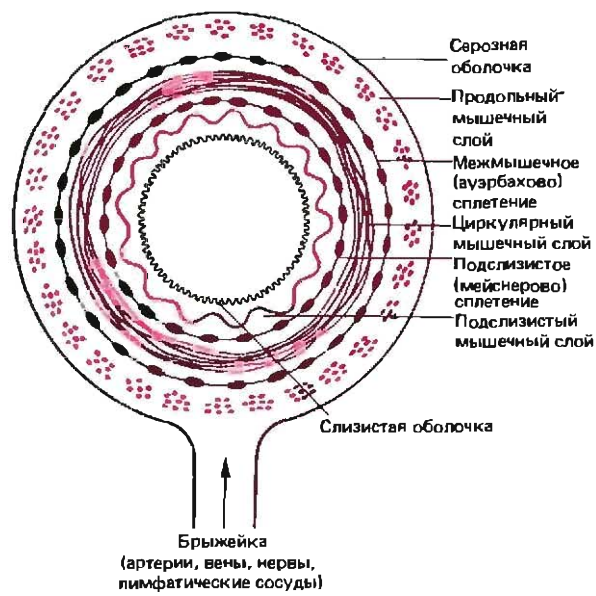

Рис. 29.2. Схематическое изображение слоев стенки желудочно-кишечного тракта

29.1. Общие представления о функциях желудочно-кишечного тракта

Механизмы регуляции

Внутренняя и внешняя нервные системы (см. также с. 353). Желудочно-кишечный тракт имеет собственную *энтеральную*, или *внутреннюю*, *нервную систему*, называемую также «кишечным мозгом». Она функционирует независимо от внешней вегетативной нервной системы и регулирует моторную и секреторную активности желудка и кишечника. Эта нервная сеть состоит из двух отделов – **межмышечного** (ауэрбахова) **сплетения**, лежащего между слоями продольных и циркулярных (кольцевых, круговых) мышц, и **подслизистого** (мейсснерова) **сплетения**, расположенного между слоем циркулярных мышц и подслизистым мышечным слоем (рис. 29.2). Эфферентные волокна ауэрбахова сплетения оканчиваются на клетках гладких мышц продольных и циркулярных слоев; они регулируют тонус мышц и ритм их сокращений. Подслизистое сплетение регулирует в основном секреторную активность эпителиальных клеток. Афферентные волокна обоих сплетений передают сенсорные сигналы от механорецепторов и болевых рецепторов в центральную нервную систему.

Значительное влияние на моторику и секреторную активности желудочно-кишечного тракта оказывает *внешняя вегетативная нервная система*. Желудочно-кишечный тракт обильно снабжен парасимпатическими и симпатическими нервными волокнами. Преганглионарные волокна **блуждающего нерва**, выходящие из продолговатого мозга, иннервируют пищевод, желудок, тонкий кишечник, проксимальный отдел толстого кишечника, печень, желчный пузырь и поджелудочную железу, а волокна, выходящие из крестцового отдела спинного мозга, иннервируют сигмовидную кишку, прямую кишку и область анального отверстия (с. 344). Парасимпатические нервные волокна, иннервирующие желудочно-кишечный тракт, оканчиваются в ганглиях интрамуральных сплетений или в ганглиях, расположенных в стенках слюнных желез и печени. Нейромедиатором в преганглионарных нервах служит *ацетилхолин*, который взаимодействует с никотиновыми рецепторами, локализованными на мембранах ганглионарных клеток. Ацетилхолин служит медиатором и в постганглионарных нервных окончаниях, но в этом случае он взаимодействует с мускариновыми рецепторами эффекторных клеток. Существует множество биологически активных пептидов, также выполняющих роль постганглионарных медиаторов; это, например, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), энкефалины, вещество Р и серотонин.

Симпатические преганглионарные нервные волокна, иннервирующие желудочно-кишечный тракт, выходят из 5–12-го грудных и 1–3-го поясничных сегментов спинного мозга. Они оканчиваются в *чревном ганглии* (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка и поджелудочная железа), *верхнем брыжеечном ганглии* (тонкий кишечник и верхняя часть толстого кишечника) и *нижнем брыжеечном ганглии* (нижний отдел толстого кишечника и анальное отверстие). Нейромедиатором в преганглионарных волокнах служит ацетилхолин, а в постганглионарных – норадреналин.

Как блуждающий, так и симпатические нервы содержат также висцеральные афферентные волокна. Сигналы, поступающие по этим волокнам в центральную нервную систему, участвуют в возникновении ощущений или в запуске безусловных рефлексов.

Гормоны и пептиды желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечный тракт относится к органам, наиболее подверженным гормональным влияниям, как по разнообразию действующих на него гормонов, так и по диапазону эффектов. К настоящему времени в слизистой желудочно-кишечного тракта и в поджелудочной железе обнаружено 18 видов клеток, вырабатывающих важные для функций желудочно-кишечного тракта гормоны или пептиды. К классическим гормонам желудочно-кишечного тракта относятся **гастрин**, **секретин** и **холецистокинин**; высвобождаясь в кровь под действием специфических стимулов, эти вещества воздействуют на определенные эффекторные органы. В последние годы доказано также существование целого ряда **биологически активных пептидов**, которые, не будучи классическими гормонами, действуют на желудочно-кишечный тракт в основном так же, как гормоны (табл. 29.1). Некоторые из этих пептидов действуют *паракринным путем*, т.е. диффундируют из клеток, в которых они образуются, к соседним эффекторным клеткам, что не сопровождается повышением их концентрации в сыворотке. Другие пептиды действуют *нейрокринным путем*, т.е. высвобождаясь из нервных окончаний в местах их действия (с. 387). Раньше считали, что некоторые нейропептиды (*энкефалины*, *эндорфины*) присутствуют только в мозгу, но теперь их рецепторы обнаружены и в кишечнике [36].

Высвобождение гормонов или пептидов может происходить при участии блуждающего нерва. Кроме того, эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта обладают *рецепторами*, которые взаимодействуют со специфическими веществами, находящимися в просвете кишечника. Под действием этих веществ из базальных частей клеток высвобождаются гранулы с гормонами, поступающими затем в капилляры. Регуляция образования гормонов в желудочно-кишечном тракте отличается от таковой в других эндокринных системах тем, что секреция гормонов зависит не столько от концентрации гор-

Таблица 29.1. Гормоны и биологически активные пептиды желудочно-кишечного тракта

Гормоны	*Основные функции*
Гастрин	Стимулирует желудочную секрецию, вызывает трофические эффекты
Секретин	Стимулирует панкретическую секрецию (бикарбонат)
Холецистокинин	Стимулирует панкреатическую секрецию (ферменты), сокращения желчного пузыря
Биологически активные пептиды («кандидаты» в гормоны)	
Соматостатин	Угнетает секрецию (желудок, поджелудочная железа)
Панкреатический полипептид	Угнетает секрецию (панкреатического сока, желчи)
Урогастрон	Угнетает секрецию (желудок)
Энтероглюкагон	Угнетает секрецию (желудок, поджелудочная железа). Стимулирует желчеотделение
Нейротензин	Угнетает секрецию и опорожнение желудка, вызывает сужение сосудов
ГИП (глюкозозависимый инсулинотропный пептид)	Вызывает высвобождение инсулина
Нейропептиды	
ВИП (вазоактивный интестинальный полипептид)	Угнетает желудочную секрецию, стимулирует панкреатическую секрецию (бикарбоната) и независимое от желчных кислот желчеотделение. Расслабляет гладкие мышцы
Вещество Р	Стимулирует слюнные железы и сокращение гладких мышц
Энкефалины, эндорфины	Угнетают сокращения гладких мышц

монов или пептидов в крови, сколько от прямого взаимодействия компонентов пищи с эндокринными клетками пищеварительного тракта.

Гормоны и пептиды желудочно-кишечного тракта можно разделить на две группы по их аминокислотным последовательностям. К *первой группе* относятся *гастрин* и *холецистокинин*, имеющие пять одинаковых концевых аминокислотных остатков. Оба соединения действуют на один и тот же рецептор на поверхности клетки и с одинаковым результатом, хотя эффективность их действия может быть разной в зависимости от специфичности рецептора. Так, например, гастрин влияет на париетальные клетки сильнее, чем холецистокинин, а последний оказывает более сильное действие на сокращения желчного пузыря по сравнению с гастрином. Наиболее характерным представителем *второй группы* гормонов и пептидов является *секретин*. В эту же группу входят *вазоактивный интестинальный полипептид*, *глюкагон* и *глюкозозависимый инсулинотропный пептид* – все родственные секретину по наличию в полипептидной цепи одной и той же аминокислотной последовательности. В одних случаях гормоны этих двух групп действуют как антагонисты по отношению к эффектам друг друга, однако их эффекты могут быть и синергическими в определенном органе. Примером синергизма может служить действие этих гормонов на ацинозные клетки поджелудочной железы (рис. 29.3). Секрецию ферментов поджелудочной железой стимулируют как гормоны первой группы (гастрин и холецистокинин), так, хотя и в меньшей степени, некоторые гормоны второй группы (секретин и ВИП). В результате взаимодействия всех этих *«первых посредников»* с их рецепторами повышается внутриклеточная концентрация кальция (гастрин, холецистокинин) или увеличивается образование цАМФ (секретин и ВИП). В свою очередь последние, действуя в качестве *«вторых посредников»*, стимулируют секрецию ферментов клетками поджелудочной железы.

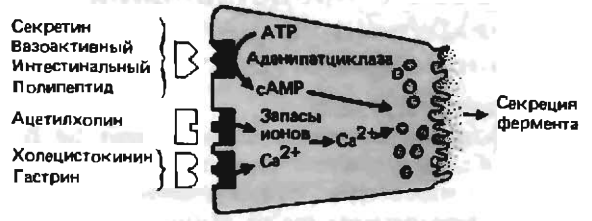

Рис. 29.3. Стимуляция секреции ферментов различными гормонами и медиаторами и внутриклеточные механизмы их действия (сопряжение стимуляции и секреции)

Моторика желудочно-кишечного тракта

Виды перистальтики. Переваривание и всасывание в желудочно-кишечном тракте в большой степени зависят от изменений конфигурации его стенок, связанных с сокращением и расслаблением их мускулатуры. Основные виды перистальтики показаны на рис. 29.4. *Продвижение* пищевого комка *от орального отверстия к анальному* обусловлено **пропульсивной перистальтикой** – волнообразно распространяющимися по кишке сокращениями циркулярных мышц, которым, как правило, предшествует волна расслабления. *Перемешиванию* пищевого комка с пищеварительными соками способствуют **непропульсивная перистальтика**, распространяющаяся лишь на небольшое расстояние, и ритмическая **сегментация**. Сегментация означает одновременное сокращение *циркулярных мышц* то в одних, то в других близко расположенных участках кишки, чередующихся с участками расслабления. Поскольку при этом частота сокращений уменьшается в направлении от верхних отделов кишечника к нижним, содержимое кишечника благодаря непропульсивной перистальтике медленно перемещается в сторону анального отверстия. Различные в функ-

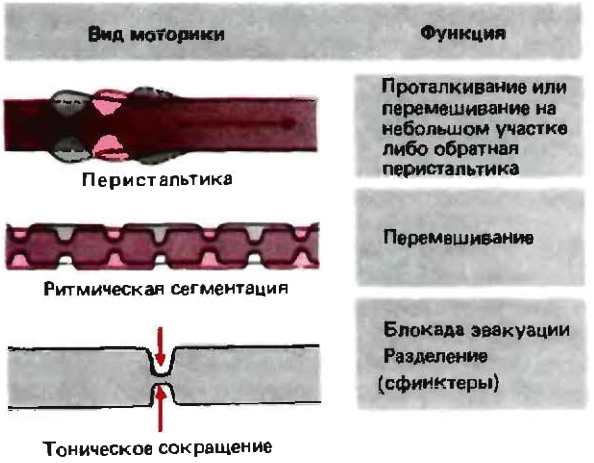

Рис. 29.4. Виды перистальтики желудочно-кишечного тракта и их функциональное значение

циональном отношении отделы пищеварительного тракта отделены друг от друга за счет **тонического сокращения** и периодического расслабления специализированных участков – сфинктеров. Например, между пищеводом и желудком находится *нижний сфинктер пищевода*, а между подвздошной кишкой и слепой – *илеоцекальная* (баугиниева) заслонка. Благодаря сокращению этих сфинктеров пища продвигается только в одном направлении.

Регуляция перистальтики. Потенциал покоя на мембранах гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта характеризуется *спонтанной ритмической деполяризацией*, носящей название **медленных волн** (с. 86). Эта деполяризация не вызывает механического ответа мышц, но если на нее накладываются кратковременные потенциалы действия, то в результате входа в клетки ионов Ca^{2+} развивается мышечное сокращение. Сила сокращений зависит от числа потенциалов действия. В связи с этим каждое сокращение мышц коррелирует с возникновением медленной волны. Основной ритм медленных волн варьирует в разных отделах желудочно-кишечного тракта и составляет в желудке, в двенадцатиперстной кишке и подвздошной кишке соответственно 3, 12 и 8 сокращений в минуту.

«Голодный» миоэлектрический двигательный комплекс. Когда в желудке и тонком кишечнике иссякают остатки пищи, в пищеварительном тракте происходит характерное явление – ритмические сокращения, получившие название «голодных». После относительно продолжительного периода покоя (*фаза 1*; длительность около 1 ч) и эпизодических сокращений (*фаза 2*; продолжительность около 30 мин) резко повышается электрическая и двигательная активность (*фаза 3*; продолжительность около 15 мин). Эти фазы показаны на рис. 29.5.

Во время фазы 3 в антральном отделе желудка или в двенадцатиперстной кишке возникают многочисленные потенциалы действия и сильные сокращения, частота которых составляет 10–12/мин. *Фронт «голодных» сокращений* распространяется вниз по тонкому кишечнику, и когда он достигает подвздошной кишки, в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта возникает новая волна сокращений. Скорость продвижения фронта «голодных» сокращений составляет 6–8 см/мин в верхнем отделе кишечника и 2 см/мин в нижнем отделе, а весь цикл занимает около 1,5 ч. Фронт активности проталкивает вперед остатки пищи, скопления бактерий и даже чужеродные предметы. Этот перемещающийся комплекс двигательной активности получил образное название «домоправителя» желудочно-кишечного тракта. У больных с патологически высоким количеством бактерий в тонкой кишке эта двигательная активность нарушена.

Миоэлектрический двигательный комплекс возникает в *гладкомышечных клетках* и в *интрамуральном нервном сплетении* кишечника. Возникает он автономно, но может подвергаться модифицирующему воздействию со стороны вегетативной нервной системы или гормонов. Особую роль в этом процессе играет гормон *мотилин*, основным источником которого служит слизистая верхних

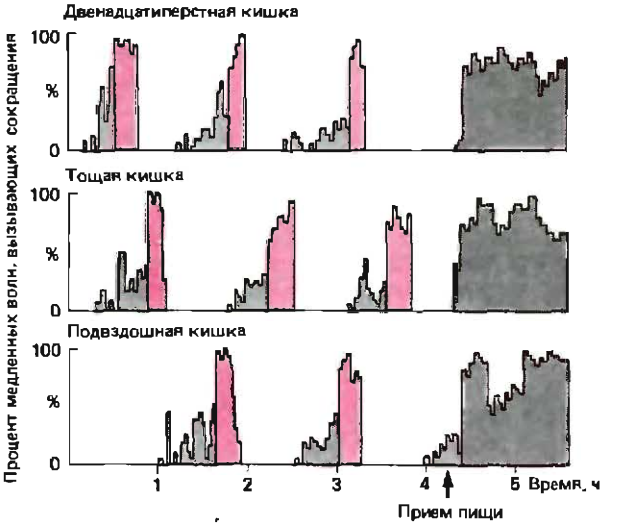

Рис. 29.5. «Голодный» миоэлектрический двигательный комплекс. Процент медленных волн, за которыми следуют «голодные» сокращения мышц. В фазе 1 двигательная активность отсутствует. В фазе 2 (*серые столбики*) 50% медленных волн уже вызывают сокращения, а в фазе 3 (*красные столбики*) сократительная активность достигает максимума. Фронт двигательной активности перемещается от двенадцатиперстной кишки (*верхний рисунок*) и подвздошной (*нижний рисунок*) за 1,5 ч, и затем весь цикл начинается сначала. Прием пищи (отмечен *стрелкой*) прерывает этот «голодный» комплекс

отделов тонкого кишечника. Об этом свидетельствует повышение концентрации мотилина в крови в фазе 3, а также тот факт, что весь комплекс может быть запущен преждевременно путем внутривенного введения мотилина.

Основные механизмы секреции

Пищеварительные соки интенсивно синтезируются в секреторных клетках различных органов – слюнных желез, ротовой полости, желудочных и кишечных желез и экзокринного отдела поджелудочной железы. Выделяемый этими клетками *первичный секрет* представляет собой раствор, содержащий минеральные соли, ферменты и другие белки. При прохождении первичного секрета через выводные протоки его состав, особенно электролитный, может подвергаться значительным изменениям.

Функциональная анатомия. *Пищеварительные ферменты* – это белки, образующиеся в специализированных железистых клетках. Их синтез начинается в *шероховатом эндоплазматическом ретикулуме* базальной части клетки. По цистернам или канальцам эндоплазматического ретикулума новообразованный белок достигает апикальной части клетки и попадает в цистерны *аппарата Гольджи*, где он концентрируется в зимогеновых гранулах диаметром около 3 мкм. Под действием секреторных стимулов гранулы высвобождаются из клетки путем экзоцитоза. При этом мембрана гранулы сливается с поверхностной мембраной апикальной части клетки, и в месте слияния образуется отверстие, через которое содержимое гранулы выделяется из клетки в проток.

Регуляция секреции. Активность пищеварительных желез может стимулироваться *блуждающим нервом* и соответственно угнетаться атропином. Кроме того, секрецию желез активируют или подавляют специфические *гормоны*. В качестве вторых посредников в этом процессе участвуют ионы Ca^{2+} и цАМФ (см. рис. 29.3).

Иммунная система, связанная с желудочно-кишечным трактом

Вместе с усвояемыми компонентами пищи и неперевариваемыми волокнистыми компонентами в пищеварительный тракт попадает множество антигенов – *бактерий, вирусов* и *пищевых аллергенов*. Для защиты от них в желудочно-кишечном тракте имеется **иммунокомпетентная лимфоидная ткань**. Эта ткань составляет около 25% всей его слизистой оболочки, и общий объем ее равен почти половине объема селезенки. В анатомическом и функциональном отношении *лимфоидная ткань, связанная с желудочно-кишечным трактом*, делится на три отдела.

1. *Пейеровы бляшки* – скопления лимфоидных фолликулов, в которых собираются попадающие в кишечник антигены и вырабатываются антитела к ним.
2. *Лимфоциты и плазматические клетки*, присутствующие в собственной пластинке и образующие иммуноглобулины, главным образом IgA; поскольку эти иммуноглобулины содержат две полипептидные цепи большего размера, чем IgA в сыворотке, их называют секреторными IgA (sIgA).
3. *Внутриэпителиальные лимфоциты*, представленные в основном Т-лимфоцитами.

Частью иммунной системы желудочно-кишечного тракта можно считать также *мезентериальные лимфатические узелки* и *ретикулоэндотелиальную систему печени*, которые служат продолжением дренажной системы лимфы и портальной крови.

Три указанные системы находятся в непосредственном контакте с антигенами, попадающими в кишечник. Внутриэпителиальные **лимфоциты** отделены от просвета кишечника только плотными контактами между эпителиальными клетками. Между пейеровыми бляшками и просветом кишечника находятся специальные клетки, называемые *М*-клетками; они способствуют транспорту антигенов в лимфатические фолликулы. Наконец, лимфатические клетки собственной пластинки расположены рядом с капиллярами и лимфатическими сосудами (см. рис. 29.32, с. 772). В норме этот иммунологический барьер обеспечивает достаточную защиту, но при инфекции слизистой, вызванной особо патогенными бактериями, или под действием других вредных факторов он может быть разрушен.

Газы желудочно-кишечного тракта

Газы желудочно-кишечного тракта изучены недостаточно, а между тем их скопление в кишечнике (метеоризм) имеет важное клиническое значение.

Объем и состав газов. *Объем газов* в организме может быть измерен с помощью плетизмографии – метода, основанного на вдувании в кишечник аргона. Количество газа, выделяющегося из кишечника, можно определить с помощью введенного в кишечник катетера. В норме в желудочно-кишечном тракте содержится менее 200 мл газов. Ежедневно через прямую кишку выделяется около 600 мл газов (от 200 до 2000 мл), и выходят они в виде приблизительно 15 порций по 40 мл каждая, хотя существуют значительные индивидуальные различия. На диете, богатой целлюлозой, количество газов может сильно увеличиваться за счет расщепления целлюлозы бактериями в толстом кишечнике.

При употреблении в пищу бобов количество выделяемого газа может увеличиваться в десять раз.

Однако чувство распирания кишечника не всегда коррелирует со скоплением в нем газов. Когда субъекту с *синдромом раздражения толстой кишки* вдувают инертный газ или раздувают введенный в кишечник резиновый баллон, он испытывает чувство распирания значительно раньше, чем здоровый человек. У таких больных понижен порог внутрикишечного давления.

Газовая смесь кишечника на 99% состоит из N_2, O_2, CO_2, H_2 и CH_4. Относительные пропорции этих газов сильно колеблются в зависимости от индивидуальных особенностей человека и происхождения газовой смеси. Неприятный запах выделяемых из кишечника газов связан с присутствием следовых количеств таких ароматических соединений, как индол, скатол, меркаптан и сероводород.

Происхождение газов. Существуют три основных источника газов в кишечнике: заглатываемый воздух, газы, образующиеся в просвете кишечника, и газы, диффундирующие из крови.

Газовый «желудочный пузырь» образуется в результате **заглатывания воздуха**. При каждом акте глотания воздух попадает в желудок; его количество варьирует у разных людей, но в среднем составляет около 2–3 мл. Большая часть этого воздуха выходит из желудка обратно при отрыжке. В **просвете** самого кишечника **образуются** CO_2, H_2 и CH_4. **Диоксид углерода** образуется в результате реакции между ионами HCO_3^-, секретируемыми поджелудочной железой, кишечником и печенью, и ионами H^+, выделяемыми с желудочным соком, а также отщепляемыми от жирных кислот. Таким путем образуются большие количества CO_2 (P_{CO_2} в двенадцатиперстной кишке составляет 200–500 мм рт. ст.), но значительная его часть реабсорбируется в тонком кишечнике. CO_2 в составе газа, скапливающегося в толстом кишечнике, образуется в результате бактериального разложения углеводов. При бактериальном разложении невсасывающихся углеводов в толстом кишечнике образуется также H_2. Животные, рожденные в стерильных условиях, и новорожденные дети не выделяют H_2. По той же причине в тонком кишечнике, содержащем очень мало бактерий (см. рис. 29.40, с. 782), H_2 практически не образуется.

Часть H_2, образующегося в толстом кишечнике, всасывается в кровь, поступает с нею в легкие и удаляется с выдыхаемым воздухом. Это явление используют в широко применяемом рутинном тесте на скорость эвакуации пищи из тонкого кишечника. Обследуемый принимает плохо всасывающийся углевод, после чего с помощью газовой хроматографии анализируют выдыхаемый воздух и фиксируют время, прошедшее между приемом углевода и повышением содержания H_2 в выдыхаемом воздухе. Эта проба используется также для выявления нарушения всасывания углеводов.

Метан (CH_4), так же как H_2, образуется в результате разложения углеводов в толстом кишечнике. Этот процесс, очевидно, зависит от состава кишечной флоры. Приблизительно у 1/3 взрослых людей образуются довольно большие количества CH_4, поэтому плотность фекальных масс составляет у них менее 1,0 и они всплывают на поверхность воды.

Еще одним источником газов в просвете кишечника служит их **диффузия из плазмы**. Направление диффузии определяется относительными парциальными давлениями газа в плазме и в просвете кишечника. В плазме давление N_2 (P_{N_2} = 600 мм рт. ст.), O_2 (P_{O_2} = 50 мм рт. ст.) и CO_2 (натощак, когда низко содержание HCO_3^- и H_2) выше, чем в просвете кишечника, поэтому газы диффундируют в кишечник. Диффузия N_2 в кишечнике составляет 1–2 мл/мин, а объемы диффузии O_2 и CO_2 очень малы вследствие низких значений парциального давления этих газов в плазме.

H_2 и CH_4 образуют с O_2 взрывчатую смесь. Имеются сообщения о взрывах, приводящих иногда к смертельному исходу, которые возникали во время колоноскопического удаления полипов с помощью высокочастотной диатермии после вдувания воздуха, если кишечник был неполностью очищен или применялся маннитол, который расщепляется бактериями.

Основные механизмы транспорта в кишечнике

Основная функция кишечника – *всасывание воды, минеральных солей* и *продуктов переваривания пищи*, и в этих процессах тонкий кишечник и толстый кишечник выполняют разные функции. Основная функция *тонкого кишечника* – транспорт энергетического материала, воды, минеральных солей, желчных кислот и витаминов. *Толстый кишечник* служит резервуаром для каловых масс, а также играет важную роль в регуляции конечного всасывания жидкости из кишечника. Несмотря на функциональные и анатомические различия между тонким кишечником и толстым, механизмы транспорта в их эпителии в принципе одинаковы.

Терминология. Содержимое кишечника (*химус*), перемещается в двух направлениях – от *орального* отверстия к *анальному* (благодаря сократительной активности стенок кишечника) и от *слизистой поверхности* к *серозной*, т. е. из просвета кишечника в эпителий и далее в субэпителиальные капилляры и лимфатические сосуды. Здесь мы рассмотрим последние из названных транспортных процессов, используя понятие скорость транспорта, или *поток*.

В принципе вещество может переноситься через эпителий кишечника в любом направлении, т. е. из просвета кишечника к серозной поверхности и наоборот. Когда преобладает однонаправленный транспорт от слизистой оболочки к серозной, происходит процесс всасывания, а когда перемещение происходит от серозной поверхности к слизистой, т. е. в просвет кишечника, имеет место секреция (рис. 29.6). Конечный эффект всегда является результирующей двух разнонаправленных потоков.

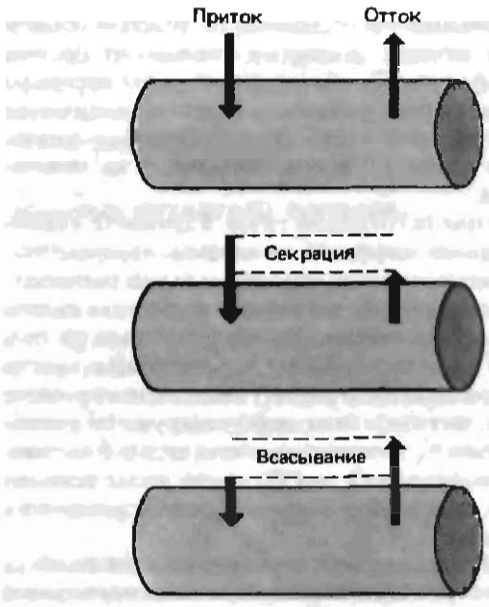

Рис. 29.6. Перемещение воды и минеральных солей в кишечнике. Суммарный перенос является равнодействующей двух противоположных потоков. Если преобладает поступление в просвет кишечника, речь идет о секреции. Когда выход из просвета кишечника превышает поступление в него, имеет место всасывание. При одинаковой интенсивности обоих процессов суммарный результат равен нулю

Методы изучения транспорта в кишечнике. Для изучения транспорта веществ в кишечнике используют методы как in vivo, так и in vitro. Всасывание в кишечнике человека можно исследовать с помощью балансовых методов, метода перфузии и так называемых тестов на толерантность. При использовании балансовых методов определяют разницу между количеством вещества, принятого через рот, и количеством того вещества, которое выделяется с калом и мочой; эта разница показывает усвояемость данного вещества в кишечнике.

Перфузию кишечника производят через многостволь-ные катетеры, вводимые в кишечник через рот. Перфузионный раствор вводят в кишечник через проксимальное отверстие катетера и отбирают через дистальное отверстие. По разности в содержании вещества в исходном растворе и в аспирате оценивают эффективность его всасывания.

Клиническая **проба на толерантность** заключается во введении исследуемого вещества через рот и последующем измерении содержания этого вещества или его метаболита в моче (*d-ксилозная проба*) или в выдыхаемом воздухе (*проба на H_2 в выдыхаемом воздухе*). Эти методы не дают, однако, никакого представления о механизмах транспорта; для их исследования необходимо определять однонаправленные потоки.

Механизм транспорта вещества, имеющего электрический заряд, может быть точно охарактеризован только при исключении электрохимических градиентов, а осуществить это можно в условиях in vitro с помощью **камеры Азинга** (рис. 29.7). При таких исследованиях для регистрации потоков вещества в том и другом направлениях используют радиоактивные изотопы, а электрохимические градиенты устраняют, замыкая электрическую цепь через эпителий путем приложения извне электрического напряжения.

Для анализа отдельных стадий переноса веществ необходимо «открыть» эпителий, считающийся до сих пор «черным ящиком». Для этого существуют два пути: *измерение электрических параметров* внутри клеток с помощью записывающих электродов, встроенных в интактную ткань, и изучение процесса транспорта в изолированных клеточных органеллах путем выделения транспортных *везикул* из слизистой и серозной поверхностей клеточной мембраны.

Функциональная анатомия энтероцитов. Два соседних *энтероцита* (клетки кишечного эпителия) и заключенное между ними *межклеточное пространство* составляют функциональную единицу (рис. 29.8). Со стороны, противоположной просвету кишечника, энтероциты и межклеточное пространство ограничены базальной мембраной. Послед-

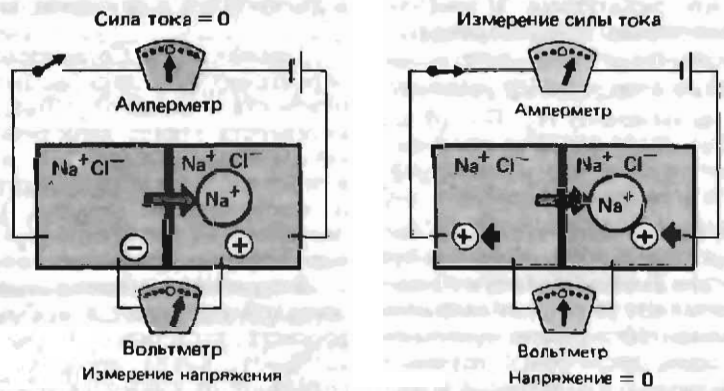

Рис. 29.7. Измерение in vitro однонаправленных потоков с помощью «камеры Азинга». Фрагмент эпителия закрепляют между двумя камерами, заполненными газированным раствором электролита, и с помощью двух электродов, расположенных на слизистой и серозной поверхностях, регистрируют разность спонтанных трансмембранных потенциалов слизистой. Разность потенциалов уравновешивают с помощью приложенного извне электрического тока; таким образом, цепь через эпителий замыкается (по [13])

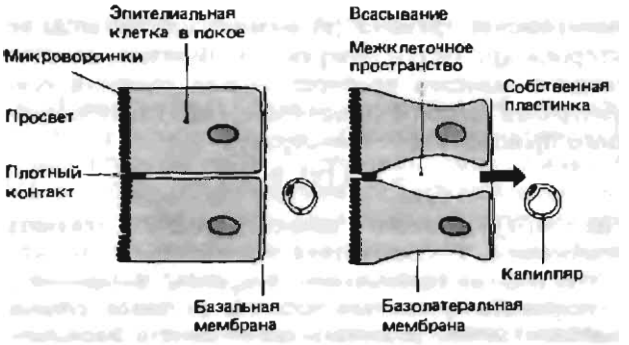

Рис. 29.8. Эпителиальные клетки в покое и во время всасывания. Соседние клетки образуют вместе с плотным контактом и межклеточным пространством функциональную единицу. Форма эпителиальных клеток и межклеточного пространства зависит от функционального состояния эпителия

пия не играет большой роли в направленных процессах транспорта, поскольку ее структура такова, что через нее могут свободно проходить даже крупные молекулы. На *поверхности энтероцитов, обращенной в просвет кишечника*, имеются микроворсинки. С этой стороны соседние энтероциты соединены *плотными контактами*, получившими свое название из-за того, что под микроскопом они имеют вид плотных структур. Первоначально считали, что плотные контакты являются барьером для диффузии, но теперь известно, что они по *крайней мере частично проницаемы для воды и растворенных малых молекул*, а также играют особо важную роль в процессах транспорта в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [24].

Форма энтероцитов и межклеточного пространства подвергается заметным изменениям в зависимости от их функционального состояния (рис. 29.8). Когда желудок *пуст*, энтероциты плотно примыкают друг к другу и разделены таким узким межклеточным пространством, что его с трудом удается различить под микроскопом. Во время процесса *всасывания* объем энтероцитов уменьшается вследствие увеличения межклеточного пространства за счет поступления в него жидкости и повышения гидростатического давления. Это *межклеточное гидростатическое давление* служит движущей силой для транспорта воды и минеральных солей из межклеточного пространства в субэпителиальные капилляры и лимфатические сосуды (с. 750).

Клетки слизистой содержат дифференцированные системы органелл (рис. 29.9). *Эндоплазматический ретикулум* играет важную роль в синтезе белка; в этом компартменте, в частности, синтезируются белковые компоненты *хиломикронов*, образующихся при всасывании жиров, и многие носители, облегчающие транспорт веществ через клетку. В *аппарате Гольджи* хранятся и подвергаются химической модификации всосавшиеся, а также новосинтезированные в клетке вещества. В энтероцитах присутствуют также *лизосомоподобные структуры*, в которых происходит гидролитическое расщепление всосавшихся и синтезированных в самой клетке веществ. Обилие *митохондрий* в энтероцитах указывает на высокую интенсивность окислительного обмена, необходимого для выполнения энтероцитами их транспортной функции.

Характерная особенность энтероцитов, имеющая исключительно важное значение для процессов всасывания, – это наличие **микроворсинок** – пальцевидных выростов на поверхности клеток, обращенной в просвет кишечника (рис. 29.9). Микроворсинки образуют *щеточную каемку* энтероцитов шириной около 1–2 мкм. Каждая микроворсинка представляет собой цилиндрический вырост цитоплазмы, внутри которого имеется сократительная структура, состоящая из *филаментов актина* и обеспечивающая изменение формы микроворсинок. На апикальной стороне энтероцита волокна разветвляются, образуя сложную сеть (*терминальное сплетение*). Как правило, плотность микроворсинок уменьшается в кишечнике в направлении от орального отверстия к анальному и колеблется от 650 до 3500 на клетку. В тонком кишечнике микроворсинки покрыты дополнительным волокнистым слоем – *гликокаликсом*, компоненты которого синтезируются и секретируются на поверхность энтероцитами. В гликокаликсе присутствуют пищеварительные *ферменты*, адсорбированные или образованные в самих энтероцитах (с. 775); в основании слоя гликокаликса эти ферменты встроены в мембрану микроворсинки. Сам гликокаликс покрыт тонким слоем воды, который не удаляется даже при силь-

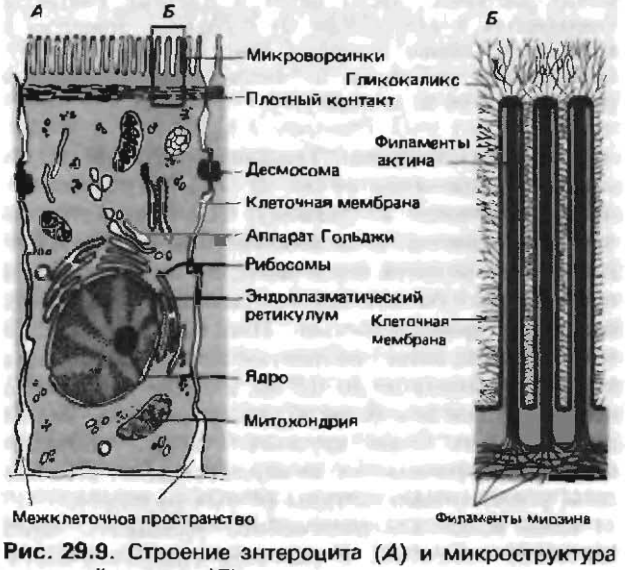

Рис. 29.9. Строение энтероцита (*А*) и микроструктура щеточной каемки (*Б*)

ных перистальтических сокращениях; его называют *«неперемешивающимся водным слоем»*. Этот слой препятствует прохождению липофильных веществ и облегчает перенос растворимых гидрофильных частиц.

Внутри- и межклеточный пути транспорта. Вся поверхность энтероцита покрыта трехслойной *мембраной* (см. гл. 1). Химический состав мембраны, обращенной в просвет кишечника, обеспечивает транспорт через нее жирорастворимых веществ путем простой диффузии. В то же время транспорт липидов через водную среду цитоплазмы и базолатеральную мембрану требует затрат энергии и осуществляется при участии особого механизма.

Перенос *полярных и несущих электрический заряд веществ* через липидную мембрану происходит чрезвычайно медленно. Чтобы дать приемлемое объяснение имеющимся экспериментальным данным, необходимо постулировать существование в мембране *пор*, или *каналов*, хотя до сих пор их не удалось обнаружить с помощью светового микроскопа. Для пассивного транспорта заряженных веществ важное значение имеет наличие на поверхности энтероцитов фиксированного отрицательного заряда (с. 752).

Наряду с переносом веществ через клетки имеет место их транспорт через плотные контакты и межклеточное пространство. Поскольку проницаемость эпителия определяется в основном плотными контактами, его физические и электрические свойства во многом зависят от этих межклеточных структур.

При электронной микроскопии с использованием техники замораживания–скалывания плотные контакты имеют вид нитей, сплошь заполняющих промежутки между клетками. Число нитей в плотных контактах уменьшается в направлении от орального отверстия к анальному. Однако плотность этих контактов зависит, по-видимому, не только от числа нитей, как думали раньше, но и от их состава [17].

Свойства эпителия. Транспорт веществ через эпителий кишечника почти на 90% (в разных отделах кишечника по-разному) осуществляется не через энтероциты, а *межклеточным путем*. Проникновение веществ через эпителий межклеточным путем за счет осмотического градиента называется **пассивной проницаемостью**. Плотные контакты в тонком кишечнике полностью проницаемы для молекул диаметром до 0,8 нм и мало или совсем непроницаемы для более крупных молекул. Таким образом, для более крупных молекул эпителий служит *полупроницаемой мембраной* и ведет себя как сито, разделяющее частицы разных размеров.

Если вещество, неспособное проникать через эпителий, поместить в растворе гипертонической концентрации на одну поверхность эпителия, то **осмотический градиент** (π) вызовет приток воды со стороны другой его поверхности. Величина осмотического давления пропорциональна разности концентраций маркера (вещества сравнения, неспособного проникать через мембрану):

$$\pi = \Delta[S] \cdot R \cdot T, \qquad (1)$$

где $\Delta[S]$ – разность концентраций, R – газовая постоянная, T – абсолютная температура.

Исходя из осмотического градиента, создаваемого в результате присутствия вещества на одной стороне эпителия, можно рассчитать проницаемость последнего для этого вещества. Отношение тока воды, вызванного осмотическим давлением вещества, не проникающего через мембрану, к току воды, вызванному исследуемым веществом, называют **коэффициентом отражения**. Этот коэффициент служит мерой пассивной проницаемости эпителия для незаряженных водорастворимых веществ (рис. 29.10). Он равен нулю в случае вещества, для которого эпителий полностью проницаем, и единице в случае маркера, для которого он непроницаем. Если коэффициент отражения меньше 1, но больше 0, вещество частично диффундирует через мембрану. В этом случае размер молекул вещества сравним с диаметром пор плотных контактов.

Диаметр пор, или каналов, плотных контактов уменьшается вдоль кишечного тракта в направлении от проксимальных отделов к дистальным. Эпителий тощей кишки человека проницаем для молекул диаметром 0,75–0,8 нм, подвздошной кишки – 0,3–0,5 нм, а толстой – только 0,22–0,25 нм. Проницаемость эпителия для воды в разных участках кишечника поэтому тоже различна. При введении гипертонического раствора в просвет двенадцатиперстной кишки приток воды в него в единицу времени будет в 3 раза больше, чем в толстой кишке (см. также рис. 29.34). Однако пассивная проницаемость **заряженных частиц** зависит не только от диаметра каналов, но и от заряда частиц. Следует также отметить, что диаметр ионов зависит от их

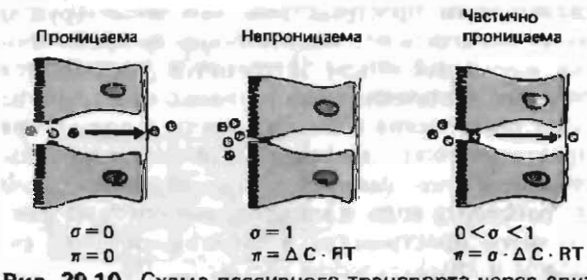

Рис. 29.10. Схема пассивного транспорта через эпителий. Перенос воды через эпителий происходит под действием осмотического давления, создаваемого растворенным в ней веществом; проницаемость мембраны для исследуемого вещества может быть рассчитана путем сравнения вызываемого этим веществом тока воды с током воды, вызываемым маркером – веществом, для которого мембрана полностью непроницаема. Рассчитанная таким образом проницаемость называется коэффициентом отражения σ (по [13])

конфигурации, гидратной оболочки и атомного веса.

Поверхностный заряд эпителиальной клетки. Благодаря химическому составу плазматической мембраны (с. 746) поверхность эпителиальной клетки обладает *фиксированным отрицательным зарядом*. С отрицательно заряженными группами поверхности взаимодействуют катионы (*мобильные катионы*), и таким образом поддерживается электронейтральность. На поверхности мембраны, обращенной в просвет кишечника, к таким катионам относится H^+, поэтому pH на границе между апикальной поверхностью энтероцита и просветом кишечника ниже, чем в самом просвете (*эффективная зона pH*). Благодаря наличию этой зоны ионизированные основания (например, лекарственные препараты) накапливаются на поверхности эпителия, обращенной в просвет кишечника, что облегчает их всасывание.

Избирательная проницаемость плотных контактов для ионов. Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что катионы проходят через межклеточное пространство в эпителии легче, чем анионы, а это означает, что *плотные контакты также несут фиксированный отрицательный заряд* [41] (рис. 29.11). Таким образом, эпителий ведет себя подобно катионочувствительной мембране, и проницаемость межклеточного пространства зависит не только от размера молекул, но и от их заряда. Так, например, при разной концентрации растворов NaCl на двух сторонах эпителия ионы Na^+ будут диффундировать в сторону меньшей его концентрации активнее, чем ионы Cl^-. Благодаря такой *избирательной проницаемости* плотных контактов, обеспечивающей более легкую диффузию ионов Na^+, создается трансэпителиальная разность потенциалов (**диффузионный потенциал**, рис. 29.11). Разность потенциалов, обусловленная диффузией иона в направлении более низкой концентрации, описывается уравнением Нернста (с. 13). Однако потенциал, измеряемый в действительности, бывает меньше рассчитанного по уравнению, а это означает, что плотные контакты должны быть хотя бы *частично проницаемы* для ионов Cl^-. Относительную величину пассивной проницаемости двух ионов можно рассчитать по уравнению Голдмана (с. 14). Согласно этому расчету, пассивная проницаемость для ионов натрия в ободочной кишке в 7 раз, а в эпителии желчного пузыря в 3 раза больше, чем для ионов хлора.

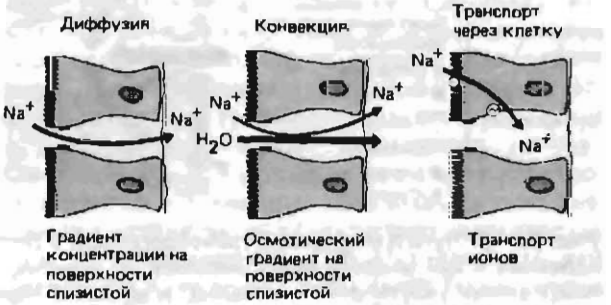

Рис. 29.11. Механизмы транспорта, участвующие в процессах всасывания

Другой вид транспорта, зависящий от избирательной проницаемости плотных контактов,– это **следование за растворителем**, или объемный транспорт (поток). Данный вид транспорта обусловлен тем, что при перемещении в межклеточном пространстве (*конвекция*) вода увлекает за собой растворенные в ней вещества. При этом вследствие избирательной проницаемости плотных контактов катионов переносится больше, чем анионов, т.е. **потенциал потока** также способствует образованию трансэпителиального потенциала. Диффузионный потенциал и потенциал потока возникают за счет пассивных процессов. Величина, а также положительное или отрицательное значение этих потенциалов зависят от осмотического и гидростатического градиентов и трансэпителиальных градиентов концентрации электролитов. Поскольку направления этих градиентов варьируют, величина потенциалов также колеблется.

Трансэпителиальная разность потенциалов. Путем регистрации потенциалов на обеих сторонах эпителия тонкого и толстого кишечника можно показать, что трансэпителиальная разность потенциалов существует даже в том случае, если диффузионные и осмотические силы исключены. Возникновение этого потенциала связано с *процессом активного энергозависимого транспорта*, поэтому он называется **транспортным потенциалом** (рис. 29.11). В данном случае эпителий работает подобно батарее, заряд которой поддерживается в основном за счет **активного транспорта натрия** в направлении от слизистой поверхности к серозной. При таком направлении транспорта натрия серозная поверхность эпителия приобретает положительный заряд по отношению к слизистой поверхности. Трансэпителиальная разность потенциалов увеличивается в орально-анальном направлении, и в двенадцатиперстной кишке равна 3 мВ, а в сигмовидной и прямой – 40 мВ.

Транспорт натрия, необходимый для создания трансэпителиальной разности потенциалов, можно изучать, замыкая электрическую цепь через эпителий путем приложения электрического напряжения (рис. 29.7). По закону Ома электрическое сопротивление эпителия может быть рассчитано, исходя из спонтанной трансэпителиальной разности потенциалов и силы тока в цепи. **Электрическое сопротивление** эпителия кишечника повышается в

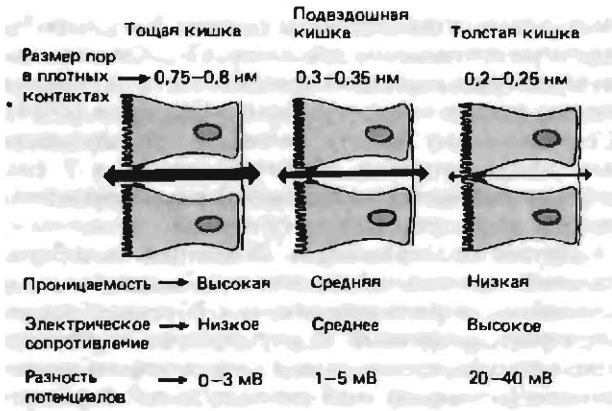

Рис. 29.12. Пассивный перенос через эпителий зависит от размера пор плотных контактов, который уменьшается в направлении от проксимальных отделов кишечника к дистальным, в связи с чем в том же направлении увеличиваются трансэпителиальная разность потенциалов и электрическое сопротивление

направлении от проксимального отдела к дистальному. В тощей кишке оно составляет 25, а в толстой 100–200 Ом/см^2. Сама эпителиальная клетка обладает очень большим сопротивлением, и проведенные недавно опыты показали, что сопротивление эпителия целиком определяется *межклеточным шунтом*, а именно *плотностью плотных контактов* [41]. Иными словами, электрическое сопротивление эпителия обратно пропорционально размеру пор плотных контактов (рис. 29.12). В тонком кишечнике пассивная проницаемость эпителия относительно высока, а его электрическое сопротивление соответственно мало, благодаря чему он обладает значительной проницаемостью. Эпителий толстого кишечника, напротив, является относительно плотным, поэтому его электрическое сопротивление довольно значительно. Таким образом, поглощение натрия в большой степени зависит от сопротивления плотных контактов.

Пути и механизмы транспорта в кишечнике

Существуют два пути транспорта воды и растворенных в ней веществ через эпителий кишечника: транспорт через *эпителиальные клетки* и через *межклеточное пространство*. В первом случае это активный процесс, а во втором – пассивный.

Пассивный перенос через межклеточное пространство. Перенос веществ через межклеточное пространство всегда является пассивным процессом и основан на диффузии или конвекции. *Диффузия* – это перемещение веществ через эпителий в направлении электрохимического или химического градиента. Необходимым же условием для переноса веществ путем *конвекции* является трансэпителиальный ток воды под действием осмотических или гидростатических сил. Как следует из названия, пассивный перенос осуществляется без затраты клеткой энергии; он всегда пропорционален осмотическому или концентрационному градиенту и может быть описан уравнением Фика (с. 11). Всасывание воды и минеральных солей через внеклеточное пространство в количественном отношении имеет особенно большое значение в проксимальных отделах кишечника, т. е. в «протекающем» эпителии (см. рис. 29.12).

Активный перенос через эпителий. Чтобы вещество могло всосаться через эпителиальную клетку, оно должно проникнуть в нее через плазматическую мембрану, обращенную в просвет кишечника, пройти через цитоплазму и выйти через базолатеральную мембрану в межклеточное пространство (рис. 29.13 и 29.15). Совершенно очевидно, что этот ряд барьеров значительно тормозит пассивный перенос через энтероцит. В частности, для гидрофильных и отрицательно заряженных веществ липидная мембрана служит главным препятствием. Важная функция эпителиальной клетки состоит в *активном транспорте* веществ из просвета кишечника в субэпителиальные капилляры и лимфатические сосуды. Характерная особенность активного переноса заключается в том, что при этом вещество перемещается «в гору», т. е. *против градиента концентрации* даже при низкой концентрации этого вещества в просвете кишечника. Активный перенос осуществляется при участии *переносчика* и требует затраты энергии. Процесс характеризуется кинетикой насыщения, т. е. его скорость не может быть выше определенного уровня (рис. 29.14). Кроме того, механизмы активного переноса обладают высокой степенью субстратной специфичности и могут угнетаться веществами, имеющими химическое сходство с субстратами, а также рядом других веществ. Нередко система активного транспорта работает только при

Рис. 29.13. Пути и механизмы транспорта воды и растворенных в ней веществ через эпителий. В транспорте через клетки участвуют и пассивный, и активный процессы, а в транспорте через межклеточное пространство – только пассивный (по [13])

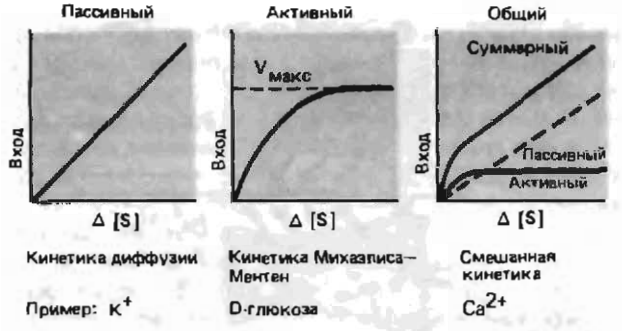

Рис. 29.14. Кинетика процессов пассивной диффузии и активного транспорта с участием переносчика

мобилизации переносчика другим веществом (сопряженный транспорт, с. 773). Следует сказать, что процесс, идущий с участием переносчика, не всегда отвечает всем критериям активного транспорта. Так, например, фруктоза переносится механизмом с участием переносчика, действующим по принципу насыщения, но без затраты энергии, а лишь за счет разности концентраций субстрата. Такой вид транспорта называется *облегченной диффузией*.

Для многих веществ характерен транспорт смешанного типа, т. е. при участии как активного, так и пассивного процессов. При низкой концентрации вещества преобладает активный транспорт, а при более высоких концентрациях, когда процесс активного транспорта достигает насыщения, преобладает процесс пассивного переноса (рис. 29.14).

Еще один механизм поглощения - **пиноцитоз**, состоящий в том, что клеточная мембрана окружает внеклеточный материал с образованием маленького пузырька. Образовавшийся пузырек погружается в цитоплазму и мигрирует к базальной поверхности клетки, где заключенный в пузырьке материал выбрасывается из энтероцита. По-видимому, пиноцитоз играет определенную роль во всасывании интактных белков и других макромолекул.

Всасывание воды. По всей длине желудочно-кишечного тракта перенос воды в обоих направлениях – от слизистой поверхности к серозной (всасывание) и от серозной к слизистой (секреция) – это чисто *пассивный процесс*. Пока не совсем ясно, как в основном осуществляется перенос воды – через клетки или через межклеточное пространство. Известно, что объем трансэпителиального тока воды уменьшается параллельно уменьшению осмотического градиента в направлении от верхних отделов кишечника к нижним. Поскольку размер пор в плотных контактах также постепенно уменьшается в том же направлении (с. 750, 751), очевидно, что межклеточный транспорт воды имеет более важное значение. Движущей силой трансэпителиального переноса воды служат гидростатический и, главное, **осмотический градиенты**, создаваемые *активным транспортом натрия* между просветом кишечника и межклеточным пространством (рис. 29.15). В результате активного выведения натрия из клетки через базолатеральную мембрану межклеточная жидкость становится гипертонической. Создающийся при этом *устойчивый осмотический градиент* вызывает ток воды из просвета кишечника в межклеточное пространство через плотные контакты или через эпителиальную клетку. Ток воды создает в межклеточном пространстве **градиент гидростатического давления**. Это давление направлено как в сторону слизистой, так и в сторону серозной поверхности, но, поскольку базальная мембрана обладает значительно большей проницаемостью, чем плотные контакты, вода стремится выйти из межклеточного пространства именно в этом направлении, т. е. в сторону субэпителиальных капилляров. Таким образом, именно *гидростатическое давление в межклеточном пространстве служит движущей силой передвижения воды и растворенных веществ в субэпителиальные капилляры*, и это передвижение может иметь место только в том случае, если гидростатическое давление в межклеточном пространстве больше фильтрационного давления в капиллярах.

На рис. 29.15, *Б* приведена схема механизма транспорта воды в виде *модели с тремя компартментами*. Компартменты представляют собой просвет кишечника вблизи эпителия (1), межклеточное пространство (2) и субэпителиальное пространство (3). Прежде всего в результате активного транспорта натрия повышается осмотическая концентрация в компартменте 2, что вызывает вход воды по осмотическому градиенту через плотные контакты (с серозной поверхности никакого поступления воды не происходит, так как концентрационный градиент между компартментами 1 и 2 больше,

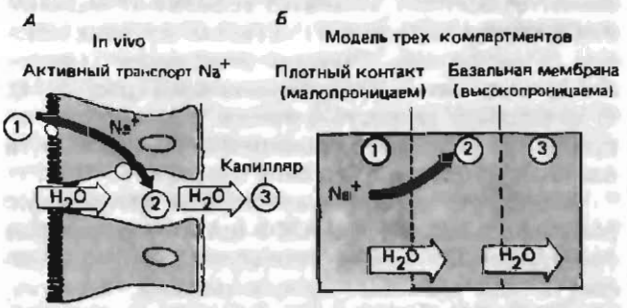

Рис. 29.15. Механизмы всасывания воды. Поглощение воды – полностью пассивный процесс, возникающий вследствие функциональной асимметрии эпителия. Эта асимметрия обусловлена осмотическим градиентом между просветом кишечника и межклеточным пространством, а также гидростатическим давлением в межклеточном пространстве и разной проницаемостью плотных контактов и базальной мембраны

чем между компартментами 2 и 3). По мере поступления воды в компартмент 2 в нем увеличивается гидростатическое давление, под действием которого вода перемещается в компартмент 3. Таким образом, весь процесс основан на *совместном действии активного и пассивного транспорта* в трех компартментах, разделенных мембранами, одна из которых (плотный контакт) малопроницаема для ионов, а вторая (базальная мембрана) обладает высокой проницаемостью. *В тонком кишечнике*, где в плотных контактах имеются относительно крупные поры, интенсивное поступление воды из просвета кишечника противостоит тенденции к гипертоничности межклеточной жидкости, и *ионы Na^+ всасываются в кровь в виде раствора, изотоничного плазме. В толстом кишечнике* поры плотных контактов намного мельче, поэтому вода поступает из просвета кишечника в межклеточное пространство значительно медленнее и лишь слегка разводит межклеточную жидкость, в связи с чем *всасываемый раствор является гипертоническим* по отношению к плазме, а жидкость каловых масс, следовательно,– гипотонической.

Выделение минеральных солей и воды. Выделение веществ в просвет кишечника наблюдается в тех случаях, когда от серозной поверхности к слизистой переносится больше жидкости, чем в противоположном направлении. Такой процесс может иметь место как в случае уменьшения тока жидкости от слизистой поверхности к серозной (*мальабсорбция*), так и при увеличении переноса от серозной поверхности к слизистой (рис. 29.6, с. 746). Поскольку транспорт воды – это полностью пассивный процесс, для превращения всасывания в секрецию должно измениться направление осмотического или гидростатического градиента. Таким образом, *предпосылкой для секреции воды всегда служит секреция электролитов*. Существует несколько возможных механизмов секреции жидкости: 1) активная секреция анионов; 2) уменьшение активного всасывания; 3) высокая осмолярность в просвете кишечника (рис. 29.34); 4) повышение гидростатического давления на серозной поверхности; 5) повышение проницаемости плотных контактов для ионов (рис. 29.16).

В активной секреции электролитов центральную роль играет **циклический АМФ (цАМФ)**. Некоторые *бактериальные токсины* (холерный токсин, колитоксин) и ряд *гормонов* (простагландины, секретин, вазоактивный интестинальный полипептид) вызывают повышение содержания цАМФ в энтероцитах. Изменяя концентрацию ионов Ca^{2+} в клетках, цАМФ повышает проницаемость для Cl^- в криптах слизистой поверхности энтероцитов (с. 773 и 774). Хлорид выходит из клеток в просвет кишечника, а за ним следуют ионы натрия и вода; первые – по принципу сохранения электронейтральности, а вторая – под действием осмотического давления. В других, указанных выше ситуациях секреция жидкости осуществляется пассивным путем.

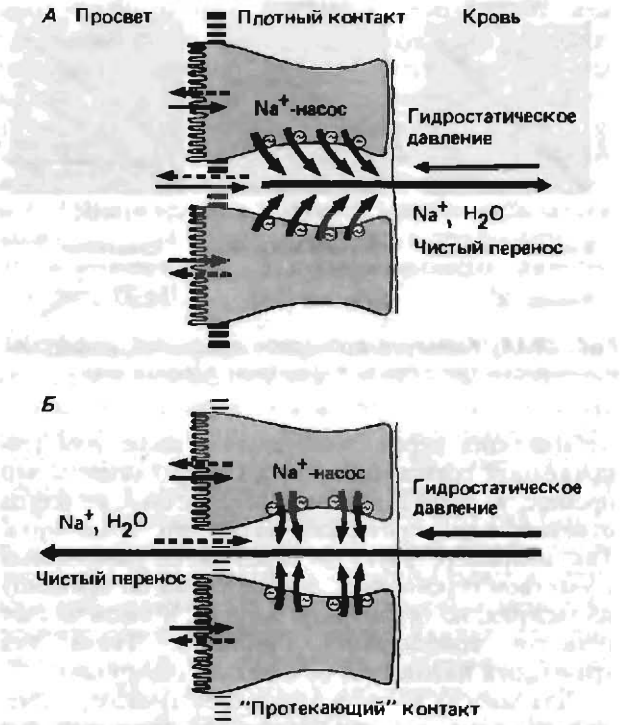

Рис. 29.16. Секреция воды и электролитов через межклеточное пространство. Дигидроксипроизводные желчных кислот и слабительные препараты, вызывающие выведение воды, повышают проницаемость плотных контактов. Это «протекание» ликвидирует функциональную асимметрию эпителия, и под действием гидростатического давления на субэпителиальной стороне направление переноса меняется на противоположное (по [38])

29.2. Ротовая полость, глотка и пищевод

Ротовая полость, глотка и пищевод образуют функциональную единицу, назначение которой – предварительная обработка пищи перед прохождением ее по желудочно-кишечному тракту. Здесь пища подвергается измельчению и смачиванию слюной, после чего поступает в желудок.

Жевание. На этом подготовительном этапе пища разрезается на куски и перетирается. Такое измельчение не абсолютно необходимо для переваривания и всасывания, но сильно облегчает эти процессы. В пережевывании пищи участвуют верхние и нижние челюсти, зубы, поперечнополосатая мускулатура нижней челюсти, язык, щеки, дно ротовой полости и нёбо.

Ритмичный процесс жевания осуществляется в основном как непроизвольный рефлекторный акт

(с. 106). При соприкосновении частиц пищи с нёбом и зубами возникает рефлекторное *жевательное движение*, при котором пища перемещается из одной стороны в другую, а также вперед и назад. Один такой цикл длится 0,6–0,8 с. Прилагаемое при этом *усилие* составляет около 100–250 Н в области резцов и 300–900 Н в области коренных зубов, достигая при максимальном усилии 1500 Н. Чем дальше от зубов, тем меньше прилагаемое усилие: так, на расстоянии 1 см оно составляет 400 Н, а на расстоянии 2 см – только 120 Н [16]. Для максимального измельчения пищи необходим полный набор зубов, и отсутствие нескольких из них нельзя компенсировать более интенсивным или продолжительным жеванием.

При помощи языка пищевой комок удерживается между челюстями в пределах жевательной поверхности зубов. Твердая пища измельчается до частиц диаметром в несколько миллиметров. Благодаря *слюноотделению*, стимулированному жеванием, пища приобретает консистенцию, необходимую для проглатывания. Жевание и растворение или суспендирование твердых компонентов пищи в слюне усиливают *вкусовые ощущения*, которые вызывают рефлекс, стимулирующий слюноотделение и секрецию желудочного сока.

Секреция слюны

Слюна образуется в ротовой полости со скоростью около *1 л в сутки*. Она смачивает полость рта, облегчая таким образом артикуляцию, смазывает пережеванную пищу и способствует вкусовым ощущениям. Слюна имеет важное значение для сохранения зубов; в ее отсутствие они поражаются кариесом и выпадают. Слюна очищает также полость рта и обладает бактерицидным действием благодаря присутствию в ней *лизоцима* и *ионов тиоцианата*. При уменьшении слюноотделения возникает чувство жажды, стимулирующее потребление жидкости. Наконец, под действием слюны начинается переваривание углеводов.

Слюнные железы. Многочисленные мелкие выделяющие слизь железы, расположенные в слизистых щек и языка, не обеспечивают адекватного смачивания ротовой полости. Оно обеспечивается тремя парами крупных желез – *околоушных*, *подчелюстных* и *подъязычных*. Каждая такая железа состоит из концевых секреторных клеток и системы внутри- и междолевых протоков. По гистологическому строению и характеру выделяемой слюны различают *серозные железы*, вырабатывающие слюну, богатую белком, водой и минеральными солями, (околоушные железы) и *железы смешанного типа*, слюна из которых содержит еще и мукополисахариды (подчелюстные и подъязычные железы).

Нервная регуляция секреции. Слюноотделение находится под контролем симпатической и парасимпатической нервных систем. Индуцируют слюноотделение секреторные центры *продолговатого мозга*, получающие афферентные сигналы из ротовой полости и нёба (вкусовые и тактильные), из носовой полости (запахи) и из высших отделов мозга (представление о еде) (с. 761). *Парасимпатическая* стимуляция вызывает образование больших количеств слюны с низким содержанием белка. В то же время *симпатическая* стимуляция, которую можно воспроизвести введением в шейную артерию норадреналина, вызывает секрецию относительно небольшого количества вязкой слюны из подчелюстных и подъязычных желез (но не из околоушных желез); при этом происходит также сужение кровеносных сосудов и сокращение слюнных протоков.

Передача нервного возбуждения на ацинозные клетки и их ответ (т.е. **сопряжение стимула и секреции**) происходит по схеме, изображенной на рис. 29.3. Секреция минеральных солей и воды слюнными железами стимулируется главным образом адренергическими агентами и ацетилхолином, а секреция ферментов – преимущественно при участии β-адренергических рецепторов.

В отсутствие стимуляции слюнные железы секретируют слюну со скоростью около 0,5 мл/мин. При обезвоживании, испуге или стрессе количество слюны уменьшается, а во время сна и наркоза слюноотделение почти полностью прекращается. Обонятельные стимулы (например, запах амилонитрила) могут вдвое повышать скорость слюноотделения, а при жевании она увеличивается в 2,5 раза. Крупные частицы пищи и вкусовые раздражители еще более усиливают выделение слюны. Например, если взять в рот 0,5 М раствор лимонной кислоты, скорость слюноотделения увеличится до 7,4 мл/мин.

По опыту все мы знаем, что условные рефлексы (с. 761), вызываемые видом пищи, звуками, сопровождающими ее прием, или просто мыслями о ней, могут повысить слюноотделение. В состоянии покоя вклад отдельных желез в общий объем выделяемой слюны распределяется следующим образом: 71% выделяют подчелюстные железы, 25% – околоушные и 4% – подъязычные. При стимуляции это соотношение изменяется и составляет 63, 34 и 3% соответственно.

Скорость кровотока через слюнные железы в покое составляет 0,1–0,6 мл·мин$^{-1}$·г$^{-1}$ ткани, а при стимуляции возрастает приблизительно в 5 раз.

Состав слюны. Слюна состоит на 99% из воды, поэтому ее удельный вес близок к 1,0. Наиболее важными **минеральными компонентами** слюны являются Na^+, K^+, Cl^- и HCO_3^-. Первичный секрет, вырабатывающийся в дольках слюнных желез, изотоничен крови. Но во время прохождения через протоки, обладающие низкой проницаемостью для воды, слюна становится гипотонической, поскольку реабсорбция Na^+ сопровождается пассивным по-

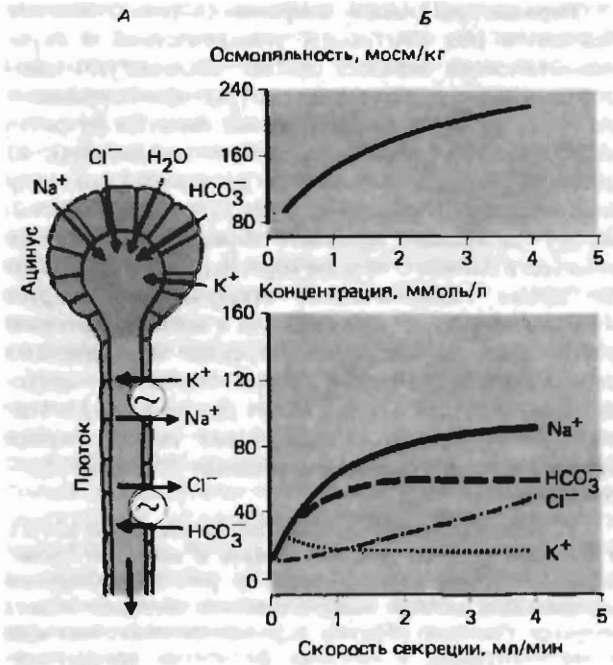

Рис. 29.17. Транспорт электролитов в слюнных железах (*А*) и состав электролитов в слюне как функция скорости секреции (*Б*). Изотонический первичный секрет, выделяемый ацинусом, при прохождении через протоки подвергается изменениям в результате поглощения или секреции ионов и воды. Поскольку протоки относительно непроницаемы для воды, слюна становится гипотонической. Наибольшее изменение состава слюны наблюдается при низкой скорости секреции. При более высокой скорости секреции для обменных процессов остается меньше времени и состав слюны сохраняется более близким к составу первичного секрета (модифицированный рисунок из [1])

глощением Cl^-. Конечная осмолярность слюны составляет 2/3 величины осмолярности плазмы. Состав электролитов слюны зависит от скорости секреции: при увеличении объема слюны концентрация Na^+ и Cl^- повышается, а концентрация K^+ падает (рис. 29.17), поскольку с увеличением скорости тока слюны остается меньше времени для реабсорбции Na^+ и секреции K^+. В условиях покоя pH слюны составляет 5,45–6,06, а при стимуляции повышается до 7,8.

Слюнные железы секретируют различные *макромолекулы* – амилазу, гликопротеины, мукополисахариды, лизоцим, иммуноглобулины и вещества, определяющие группу крови. Наибольшее функциональное значение имеет **α-амилаза**, секретируемая преимущественно околоушными железами, и **муко-протеины**, секретируемые подчелюстными и подъязычными железами. α-Амилаза стабильна при pH 4–11 и максимально активна при pH 6,9. Она гидролизует α-1,4-гликозидную связь в полисахаридах, расщепляя крахмал на мальтозу и мальтотриозу. Заболевания слюнных желез (например, *синдром Шегрена* – одна из разновидностей ревматоидной патологии) вызывают «*ксеростомию*», или сухость во рту, и это состояние предрасполагает к образованию язвы желудка, кариесу зубов и затрудненности жевания и глотания.

Глотание

Сформированный пищевой комок проглатывается путем проталкивания через три отдела – ротовую полость, глотку и пищевод. Таким образом, акт глотания включает три фазы – *ротовую, глоточную и пищеводную*, из которых только первая имеет произвольный характер. Поперечнополосатая мускулатура ротовой полости и глотки сокращается только под влиянием нервных импульсов, поступающих из центральной нервной системы, а в их отсутствие находится в расслабленном состоянии. Стенки двух верхних третей пищевода состоят из гладких мышц, поэтому находятся под автономным контролем.

Ротовая и глоточная фазы. В первой фазе акта глотания кончик языка поднимается, отделяет часть пищевого комка и передвигает его к середине ротовой полости, в промежуток между корнем языка и твердым нёбом (рис. 29.18, *А*). Губы и челюсти смыкаются, мягкое нёбо поднимается, и передняя часть языка проталкивает пищевой комок в верхнюю часть глотки (рис. 29.18, *Б*). Мягкое нёбо и сократившиеся мышцы глотки образуют перегородку, которая отделяет носоглотку от ротовой полости. При избирательном расстройстве этого смыкания (что может иметь место при полиомиелите) пищевой комок проталкивается в носоглотку и проглоченная жидкость вытекает через нос.

Когда язык проталкивает пищевой комок еще дальше назад, *дыхание* на короткий момент *рефлекторно прерывается*. Гортань поднимается и перекрывает вход в дыхательные пути (рис. 29.18, *В*). Под давлением пищевого комка надгортанник изгибается над входом в трахею, предотвращая забрасывание в нее кусочков пищи. При нарушении этого механизма пища «идет не в то горло». Подталкиваемый мышцами глотки и языком под давлением 4–10 мм рт. ст. пищевой комок проскальзывает над надгортанником в пищевод (рис. 29.18, *Г*). В это же время открывается верхний сфинктер пищевода (в основном благодаря расслаблению перстноглоточной мышцы) (рис. 29.18, *Д*).

Ротовая фаза носит, таким образом, произвольный характер, поступление же пищевого комка в глотку вызывает *безусловный рефлекс* за счет раздражения рецепторов ротовой полости и глотки. Афферентные импульсы передаются по *языкоглоточному нерву* и верхней гортанной ветви *блуждающего нерва* в двигательные нейроны, иннервирую-

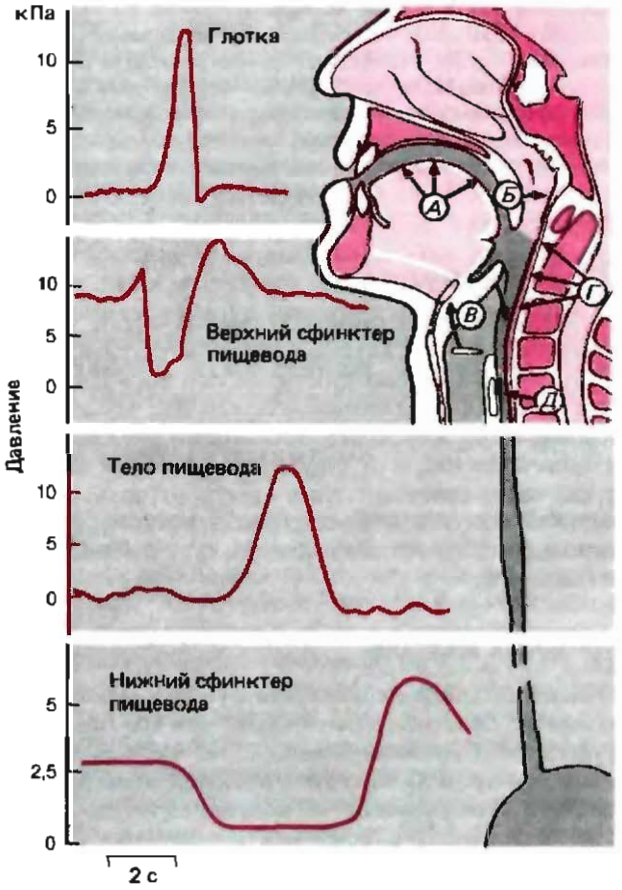

Рис. 29.18. Рото-глоточная и пищеводная фазы глотания. *А*. Язык прижимается к твердому нёбу. *Б*. Носоглотка перекрывается мягким нёбом. *В*. Гортань поднимается, и надгортанник перекрывает вход в трахею. *Г*. Мышцы глотки начинают сокращаться. *Д*. Рефлекторно открывается верхний сфинктер пищевода. Кривые (слева) показывают изменения давления в глотке, верхнем сфинктере пищевода, теле пищевода и нижнем сфинктере пищевода

щие глотку. Последние образуют пять основных групп, локализованных в двигательных ядрах тройничного, лицевого и подъязычного нервов, а также в двойном ядре блуждающего нерва и в сегментах C1/C3 спинного мозга. После стимуляции «центра глотания», находящегося в продолговатом мозгу, сложный процесс глотания происходит непроизвольно, по заданной программе. В норме взрослый человек совершает за сутки около 600 глотательных движений – 200 во время еды, еще 350 в состоянии бодрствования и 50 во время сна. Тонкая регуляция этого сложного процесса требует обильной иннервации и небольшого числа двигательных элементов. Соотношение числа нервных и мышечных волокон составляет в глоточных мышцах 1 : 2–1 : 6, тогда как в икроножной мышце оно равно 1 : 2000.

Пищеводная фаза. Пройдя через верхний сфинктер пищевода, пищевой комок попадает в пищевод – мускулистую трубку длиной 25–35 см. Стенки пищевода состоят из наружного слоя продольных мышц и внутреннего слоя циркулярных мышц. В пищеводе различают три отдела: 1) *верхний сфинктер* пищевода – участок длиной 2–4 см, обладающий высоким тоническим напряжением и находящийся под контролем нервов, вызывающих его расслабление при глотании; 2) *тело* пищевода, находящееся под контролем внешних нейронов и независимых эндогенных механизмов, и 3) *нижний сфинктер* пищевода – вторая зона создающегося в просвете высокого давления, перекрывающая вход в желудок.

Большая часть пищевода расположена в грудной клетке, и внутреннее давление в нем на 4–5 мм рт. ст. ниже атмосферного. В связи с этим в пищевод должен был бы проходить воздух, если бы верхний сфинктер не перекрывал его верхний конец под давлением 50–100 мм рт. ст. Нижний сфинктер пищевода препятствует забрасыванию в пищевод содержимого желудка благодаря тому, что развивающееся в нем давление на 15–25 мм рт. ст. выше, чем на дне желудка.

В верхней трети пищевода мышечный слой состоит из поперечнополосатой мускулатуры, а в нижних двух третях – из гладкой. Изнутри пищевод выстлан многослойным плоским эпителием, содержащим немногочисленные слизистые железы. Узкая зубчатая линия границы разделяет эпителий пищевода и цилиндрический эпителий желудка. Иннервируется пищевод главным образом *блуждающим нервом*. Поперечнополосатые мышцы верхнего отдела пищевода иннервируются соматическими волокнами, а гладкие мышцы нижнего отдела имеют автономную иннервацию, типичную для желудочно-кишечного тракта (рис. 29.2).

Активация продольных и циркулярных мышц имеет разный характер. Продольные мышцы иннервируются холинергическими волокнами и находятся в сокращенном состоянии до тех пор, пока действует стимул. В циркулярных мышцах в ответ на нервный импульс сначала развивается небольшое кратковременное напряжение, и только после выключения действия стимула начинается сокращение. Вдоль пищевода существует градиент латентности, и дистальные отделы отвечают на стимуляцию позже, чем проксимальные. Ацетилхолинергические препараты на сокращения пищевода не действуют. В то же время они подавляются нервным ядом тетродотоксином, поэтому предполагают, что нейромедиатором в циркулярных мышцах служит какой-то желудочно-кишечный пептид, скорее всего ВИП.

Сокращения пищевода, продолжающие акт глотания и возникающие в верхнем отделе пищевода, называют **первичной перистальтикой** (рис. 29.18). **Вторичная перистальтика** начинается с афферентных импульсов, поступающих из самого пищевода, на-

пример возникающих под действием давления, создаваемого остатками пищевого комка, которые оказались непродвинутыми под действием первичной перистальтики. Длина *перистальтической волны* пищевода равна 2–4 см и распространяется со скоростью 2–4 см/с, достигая нижнего сфинктера пищевода приблизительно через 9 с (рис. 29.18). *Скорость прохождения* волны может колебаться в зависимости от консистенции пищевого комка и положения тела. При вертикальном положении тела вода доходит до желудка за 1 с, слизистая масса – за 5 с, а твердые частицы – за 9–10 с. По мере прохождения перистальтической волны давление увеличивается и в нижнем отделе пищевода достигает 30–120 мм рт. ст. *Величина давления* повышается с увеличением размеров пищевого комка, и при «сухом» глотании (т. е. в отсутствие пищевого комка) она значительно меньше. Нижний сфинктер пищевода открывается, пропуская пищу в желудок, а затем вновь закрывается, т. е. после короткой фазы повышенного давления восстанавливается тонус покоя. Это *расслабление* имеет рефлекторную природу и осуществляется под действием блуждающего нерва. Предполагают, что нейромедиатором в данном случае служит ВИП.

На давление в области нижнего сфинктера пищевода влияют многие факторы. Оно повышается при увеличении давления в брюшной полости, вызванного сокращениями брюшных мышц, при защелачивании желудочного сока, а также после приема белковой пищи и уменьшается после приема таких веществ, как жиры, шоколад, мятные лепешки, алкоголь или никотин. В регуляции давления в области верхнего сфинктера пищевода участвуют *нейрогенные* (холинергические), *миогенные* и *гормональные факторы*, при этом гастрин, мотилин, вещество Р, панкреатический полипептид, вазопрессин и ангиотензин II повышают давление, а секретин, холецистокинин, глюкагон, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и ВИП снижают его. Давление уменьшается также под действием прогестерона, и этим объясняется изжога, часто сопровождающая беременность, во время которой уровень прогестерона повышен.

Патофизиологические аспекты. Нарушения нормальной функции пищевода и его сфинктера могут вызывать определенные клинические симптомы. При **ахалазии** нарушается координация перистальтики, и нижний сфинктер пищевода не может при глотании расслабляться в достаточной степени. В результате пища задерживается в пищеводе и он растягивается (мезофагия). Причиной этого расстройства служат дегенеративные изменения в ауэрбаховом сплетении. В Южной Америке оно известно как синдром Чага, вызываемый там трипаносомами. Причина же его возникновения в Северном полушарии неизвестна. Другой вид патологии, имеющий важное клиническое значение, возникает, когда сфинктер закрывается неполностью, вследствие чего содержимое желудка забрасывается в пищевод, что может вызвать повреждение слизистой вплоть до ее воспаления и образования язв (**рефлюкс-эзофагит**). Беспорядочные, интенсивные сокращения пищевода, называемые третичными сокращениями, могут вызывать острые загрудинные боли, по характеру которых этот синдром, называемый **диффузным спазмом пищевода**, трудно отличить от стенокардии. Для изучения моторики пищевода используются методы *радиокинографии*, измерения давления (*манометрия*) с помощью перфузионных катетеров, *функциональной сцинтиографии* после заглатывания радиоактивного вещества и *повторных измерений pH*, когда с помощью чувствительного зонда регистрируют pH рефлюкса в нижней трети пищевода.

29.3. Желудок

Желудок выполняет несколько функций. В нем скапливается проглоченная пища и секретируется желудочный сок, под действием которого содержимое желудка претерпевает химические изменения. Кроме того, в желудке происходит механическое измельчение пищи. В результате всех этих воздействий пища превращается в химус, который поступает из желудка в двенадцатиперстную кишку и затем для дальнейшего переваривания и всасывания в кишечник.

Моторика желудка

Запасающая и транспортная функции. Мышечная активность желудка обеспечивает три его основные функции: 1) *хранение пищи*, 2) ее *перемешивание и измельчение* и 3) *эвакуацию* в двенадцатиперстную кишку. Возникновение и координация движений желудка связаны в основном с *непосредственным ответом гладких мышц* на действие целого ряда нейромедиаторов и гормонов при участии рецепторов. Эти регуляторы модулируют возбудимость и сократительную активность гладкомышечных клеток во время фазы активного переваривания в желудке и между приемами пищи («голодная фаза»).

Мускулатура желудка состоит из трех слоев: *наружного слоя продольных мышц*, хорошо развитого *среднего слоя циркулярных мышц* и *внутреннего слоя косых мышц*, наиболее развитых в передней и задней стенках. Между мышечными слоями и под ними находятся *собственные нервные сплетения* желудка – ауэрбахово и мейсснерово (рис. 29.2, с. 740). К этим сплетениям подходят холинергические и адренергические нервные волокна, которые выделяют стимулирующие или ингибирующие медиаторы. Проксимальный и дистальный отделы желудка сильно различаются по функциям и характеру регуляции.

Желудок как резервуар. В *проксимальном отделе желудка* отсутствует какой-либо ритм возбуждения и перистальтики. В нем поддерживается тонус, зависящий от наполнения желудка. Иными словами, основное назначение проксимального отдела желудка – хранение поступившей в него пищи. Еще до

того, как пищевой комок поступает из пищевода в желудок, давление в нем падает (*рецептивное расслабление*). Благодаря рецепторам растяжения мышечный тонус желудка изменяется таким образом, что его объем увеличивается без какого-либо повышения давления (*адаптивное расслабление*). Этот процесс происходит под действием ингибирующих волокон блуждающего нерва и гормонов; в частности, эластичность желудка увеличивается под действием *холецистокинина*. При поступлении порции пищи в желудок относительно твердые ее компоненты располагаются слоями, а жидкость и желудочный сок обтекают их снаружи и поступают в дистальный отдел желудка. Медленные тонические сокращения создают постоянное давление, под действием которого пища постепенно перемещается в сторону привратника.

Перемещение в желудке твердого содержимого. Тело желудка в отличие от его дна содержит *миогенные пейсмекеры* (с. 85), которые генерируют трехфазные циклические потенциалы – **медленные волны**, начинающиеся в области большой кривизны и захватывающие антральный отдел (рис. 29.19). Эти волны распространяются в сторону пилорического отдела с частотой 3/мин и ответственны за перемещение пищи в желудке. Медленные волны вызывают сокращения, но при этом не каждая волна связана с сокращением. Медленная волна создает в мышцах потенциал, близкий к порогу активации, а после этого нервные и гормональные воздействия индуцируют сокращение и определяют его силу и продолжительность.

Сильные круговые перистальтические волны в дистальном отделе желудка проталкивают его содержимое в сторону привратника и двенадцатиперстной кишки. Жидкость быстро эвакуируется в двенадцатиперстную кишку, и ее объем в желудке экспоненциально уменьшается. Твердые компоненты пищи не проходят через *привратник* до тех пор, пока не будут измельчены до частиц размером не более 2–3 мм; 90% частиц, покидающих желудок, имеют в диаметре не более 0,25 мм. Когда перистальтические волны достигают дистального участка антрального отдела, привратник сокращается. Пилорический отдел, образующий самую узкую часть желудка (но не являющийся сфинктером в собственном смысле этого слова) в месте его соединения с двенадцатиперстной кишкой, закрывается еще до того, как антральный отдел полностью отгораживается от тела желудка. Пища под давлением перемещается обратно в желудок, при этом твердые частицы трутся одна о другую и еще больше измельчаются.

Опорожнение желудка регулируется вегетативной нервной системой, интрамуральными нервными сплетениями и гормонами. В отсутствие импульсов от *блуждающего нерва* (например, при его перерезке) перистальтика желудка значительно ослабевает и опорожнение желудка замедляется. Перистальтика желудка усиливается под действием таких *гормонов*, как холецистокинин и, особенно, гастрин, и подавляется секретином, глюкагоном, ВИП и соматостатином. Скорость опорожнения желудка – E (уменьшение объема в единицу времени) – зависит от разности давления в желудке ($P_ж$) и в двенадцатиперстной кишке ($P_д$) и от резистентности пилорического отдела ($R_п$)

$$E = \frac{P_ж - P_д}{R_п}. \qquad (2)$$

Благодаря свободному прохождению жидкости через привратник скорость ее эвакуации зависит главным образом от разности давлений $P_ж - P_д$, причем основным регулятором служит давление

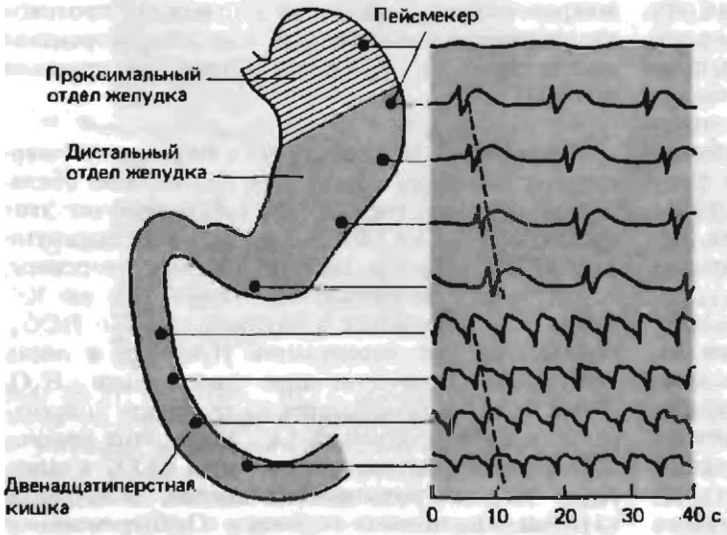

Рис. 29.19. Миоэлектрические потенциалы (медленные волны) в желудке и двенадцатиперстной кишке. Тоническое сокращение проксимального отдела желудка поддерживается без участия медленных волн. Медленные волны возникают в пейсмекере с частотой 3–4/мин; по мере их распространения вниз происходит сдвиг фаз, видимый на кривых. В двенадцатиперстной кишке частота медленных волн равна 12/мин, и по мере продвижения в дистальному отделу также наблюдается сдвиг фаз. Мышечные сокращения возникают при наложении слабых генераторных потенциалов с образованием медленных волн, дающих начало потенциалам действия

в проксимальном отделе желудка. В то же время эвакуация из желудка твердых частиц пищи зависит главным образом от резистентности привратника ($R_п$), а следовательно, от размеров частиц.

В регуляции *опорожнения желудка* помимо его наполнения, размеров частиц и вязкости содержимого играют роль рецепторы тонкого кишечника. *Кислое содержимое эвакуируется из желудка медленнее, чем нейтральное, гиперосмолярное содержимое – медленнее, чем гипоосмолярное, а липиды (особенно содержащие жирные кислоты с цепями из более чем 14 углеродных атомов) – медленнее, чем продукты расщепления белков* (кроме триптофана). В регуляции эвакуации участвуют как нервные, так и гормональные механизмы, причем в ее угнетении особенно важную роль играет *секретин*.

Крупные твердые частицы не могут выводиться из желудка во время фазы пищеварительного опорожнения. Такие неперевариваемые частицы с диаметром более 3 мм могут проходить через привратник только в голодную фазу при участии специального механизма миоэлектрического комплекса (с. 743). В фазе 3 этого процесса происходят интенсивные сокращения дистального отдела желудка, благодаря чему привратник, закрытый во время пищеварительной фазы, остается открытым и крупные частицы могут проходить в двенадцатиперстную кишку.

Желудочная секреция

Клетки желудочных желез секретируют в сутки 2–3 л желудочного сока, содержащего ионы и макромолекулы. Кроме того, желудок секретирует в кровь гормон *гастрин*. Желудочную секрецию можно разделить на базальную (в голодную фазу) и стимулированную (пищеварительную). Секретируемая желудком *кислота* вызывает денатурацию белков и активирует пепсиноген, превращая его в пепсин, который гидролизует белки и обладает бактерицидным действием. Выделяемая желудком *слизь* обволакивает химус и защищает слизистую. Наконец, в желудочном соке присутствует *внутренний фактор*, необходимый для всасывания витамина B_{12}. Через слизистую желудка всасываются лишь немногие вещества, в том числе некоторые ионы, например Na^+, и жирорастворимые вещества, например алкоголь, большие количества которых могут быстро всасываться в желудке.

Функциональная анатомия слизистой желудка. Полость желудка выстлана слизистой оболочкой, секретирующей слизь, пепсиноген II, а также бикарбонат и натрий. Этот цилиндрический эпителий содержит аргентаффинные клетки (к настоящему времени их идентифицировано 9 видов), секретирующие гормоны эндокринным (непосредственно в кровь), паракринным (от клетки к клетке) и нейрокринным (из нервных окончаний) путем. Слизистая оболочка образует желудочные ямки, на дне которых открываются *желудочные железы*. В каждом отделе желудка имеются железы определенного типа. Различают три отдела.

1. **Кардиальный отдел,** представляющий собой узкое, шириной 1–4 см, кольцо ниже отверстия пищевода, содержит трубчатые железы с многочисленными извитыми ответвлениями.

2. **Дно и тело желудка,** составляющие в сумме 3/4 всего желудка, содержат прямые или слегка изогнутые железы, в стенках которых помимо *аргентаффинных* и выделяющих слизь *клеток* присутствуют *париетальные* (обкладочные) *клетки*, секретирующие кислоту, и *главные* (зимогенные) *клетки*, секретирующие пепсиноген I и II.

3. **Пилорический отдел,** составляющий 15–20% желудка, содержит просто разветвленные трубчатые железы, секретирующие в основном слизь. Особенность этого отдела состоит в наличии *G-клеток*, вырабатывающих гастрин.

Клетки, секретирующие слизь и пепсиноген, сходны с клетками такого же типа из других отделов желудочно-кишечного тракта. В то же время **обкладочные клетки** обладают уникальной способностью секретировать сильно концентрированную соляную кислоту; концентрация ионов H^+ в их секрете в миллион или более раз выше, чем в крови. Эти клетки содержат многочисленные крупные митохондрии и характерные внутриклеточные *канальцы*, выстланные множеством микроворсинок и открывающиеся на апикальной поверхности клеток в просвет желез (рис. 29.20). В течение 10 мин после стимуляции клетки претерпевают выраженные морфологические изменения. Содержание в их цитоплазме тубуловезикулярных структур, преобладающих в покое, уменьшается почти на 90%, а диаметр микроворсинок в канальцах и отверстий протоков увеличивается в 4–6 раз. В этих микроворсинках локализована (H^+-K^+)-АТФаза, транспортирующая ионы H^+.

Образование HCl (рис. 29.21). Источником энергии для *активного транспорта протонов* из обкладочных клеток служит *АТФ*, а катализирует этот процесс (H^+-K^+)-АТФаза. Этот фермент, локализованный в мембранах секреторных микроворсинок, осуществляет эквивалентный обмен H^+ на K^+. Ионы H^+ образуются в эквивалентных с HCO_3^- количествах при диссоциации H_2CO_3 и в очень небольшом количестве – при диссоциации H_2O. Ионы HCO_3^- перемещаются по градиенту концентрации в кровь в обмен на Cl^-. Когда этот процесс достигает максимума, концентрация HCO_3^- в сыворотке заметно повышается – явление, получившее название «щелочного периода». Одновременно с

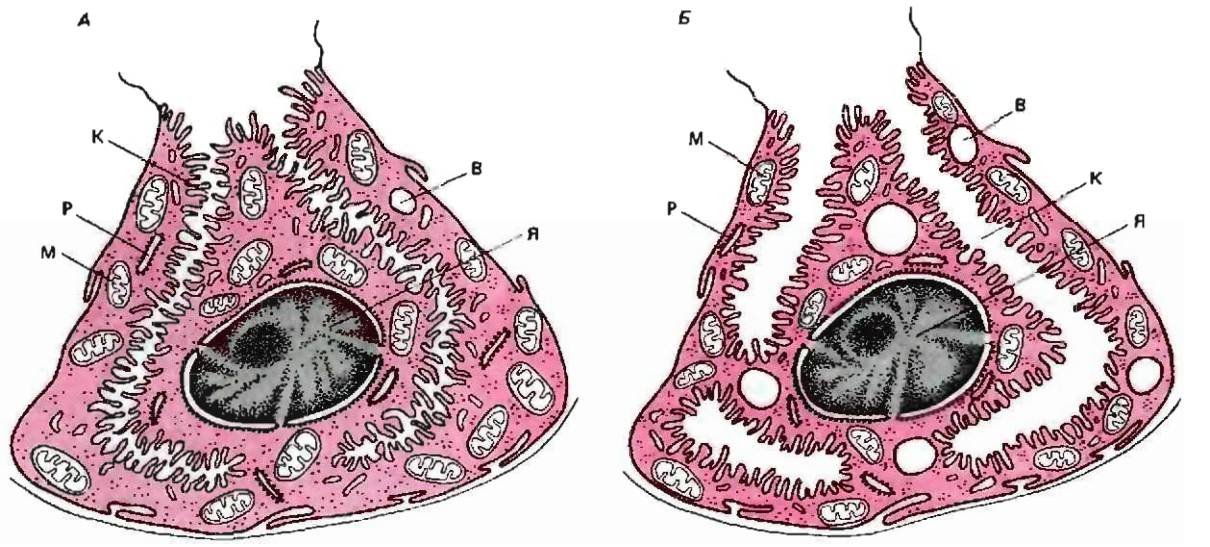

Рис. 29.20. Обкладочная клетка в покое (*А*) и при стимуляции (*Б*). Я – ядро, Р – гладкий эндоплазматический ретикулум, М – митохондрия, К – внутриклеточный каналец, открывающийся в просвет железы, В – вакуоль. При стимуляции канальцы расширяются, а вакуоли увеличиваются в размерах

ионами H^+ в просвет желудка против градиента концентрации и электрического градиента *путем активного транспорта* выводятся *ионы* Cl^-, причем в секреторной фазе ионов Cl^- секретируется больше, чем ионов H^+. В состоянии покоя секреция ионов Cl^- в сочетании с активным поглощением ионов Na^+ служит основным механизмом, определяющим *разность электрических потенциалов* величиной 40–60 мВ между внутренней областью желудка (отрицательный заряд) и серозной поверхностью (положительный заряд). Эта разность потенциалов свидетельствует о целостности мембраны. При *нарушении* мембранного барьера, например под действием желчных кислот, лизолецитина, экзогенного салицилата или алкоголя, происходит обратная диффузия ионов H^+ в клетки из просвета желудка, а ионов Na^+ и белков – в просвет желудка, и уменьшается разность потенциалов.

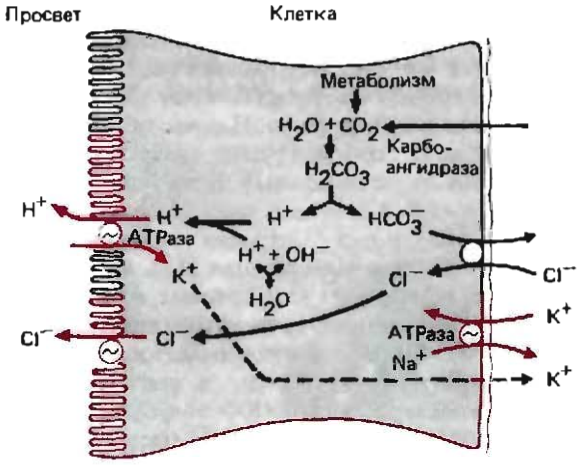

Рис. 29.21. Секреция HCl обкладочной клеткой. Ионы H^+ переносятся в просвет при участии (H^+–K^+)-АТФазы, встроенной в мембрану щеточной каемки. Ионы Cl^- также активно переносятся в просвет, а в клетку поступают в обмен на ионы HCO_3^-; ионы H^+ образуются из H_2CO_3 и в меньшей степени – из воды [1]

Образование бикарбоната в клетках слизистой. Помимо кислоты слизистая желудка выделяет щелочной секрет, образующийся в локализованных на ее поверхности и в железах слизистых клетках. Этот процесс включает *активную секрецию бикарбоната*, причем транспорт его электронейтрален и происходит, по-видимому, путем обмена ионов бикарбоната на ионы Cl^-. В секреторной фазе образование H^+ в париетальных клетках во много раз превышает выделение бикарбоната клетками слизистой, поэтому секрецию последнего трудно обнаружить – HCO_3^- нейтрализуется эквимолярными количествами H^+ с образованием CO_2 и H_2O. Чтобы обнаружить секрецию HCO_3^-, необходимо специально блокировать выделение H^+. С этой целью можно использовать антагонисты рецепторов гистамина (*блокаторы* H_2*-рецептора*), поскольку гистамин стимулирует секрецию H^+.

Вместе с желудочной слизью бикарбонат *защищает* слизистую от повреждающего действия желудочного сока. За счет секреции HCl желудочными железами значение pH в просвете ямок и полости желудка намного ниже, чем на поверхности выстилающих их слизистых и цилиндрических клеток. Выделяемый этими клетками HCO_3^- задерживается в прилежащем неперемешивающемся слое жидкости

или слизи, что обеспечивает поддержание разности pH, который в просвете желудка равен приблизительно 2,0, а на поверхности клеток – около 7,0. На поверхность слизистых клеток желез поступают также дополнительные количества ионов HCO_3^-, образованные в обкладочных клетках в фазе активной секреции (рис. 29.21). Последние выделяют ионы HCO_3^- в кровь, из которой те поступают на поверхность слизистой через образуемые капиллярами петли, перпендикулярные просвету желудка. Через капилляры кроме того удаляется HCl, диффундирующая в них из просвета желудка. Кровоток в этих капиллярах регулируется *простагландином* E_2. Таким образом, простагландин E_2 наряду с бикарбонатом и неперемешивающимся слоем играет важную роль в защите слизистой желудка.

Недавно появились сообщения о веществах, которые блокируют образование HCl за счет угнетения (H^+-K^+)-АТФазы. Эти вещества представляют собой *производные бензимидазола* (например, омепрозол). При однократном введении человеку они ингибировали выделение кислоты в течение 48 ч, а в условиях in vitro подавляли стимулированное цАМФ и K^+ образование кислоты даже в тех случаях, когда были неэффективны блокаторы H_2-рецепторов и атропин [21]. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация (H^+-K^+)-АТФазы – это относительно позднее, а возможно, и последнее звено в цепи событий, приводящих к секреции кислоты.

Состав желудочного сока. Содержание в желудочном соке **электролитов** зависит от скорости секреции. *Слизистые клетки* постоянно секретируют Na^+, K^+, Cl^- и HCO_3^-, а *обкладочные клетки* при стимуляции выделяют H^+, K^+ и Cl^-. С повышением скорости секреции доля выделений обкладочных клеток в общем секрете увеличивается; при этом в нем снижается содержание Na^+ и полностью исчезает HCO_3^- (рис. 29.22).

Важный компонент желудочного сока – **слизь.** Она покрывает всю внутреннюю поверхность желудка, образуя слой толщиной около 0,6 мм, который обволакивает слизистую и защищает ее от механического и химического повреждения. Слизистый слой сохраняется постоянно и при механическом его удалении или пептическом переваривании образуется вновь. Основным компонентом слизи служит *гликопротеин* с мол. массой 2 млн. Это полимер, состоящий из белковой основы и многочисленных углеводных боковых цепей. Состав его концевой углеводной последовательности обнаруживает индивидуальные генетически детерминированные различия, коррелирующие с иммунологическими группами крови системы АВО.

Другой важный компонент желудочного сока – **пепсиноген,** представляющий собой смесь предшественников протеаз. Под действием кислоты пепсиноген превращается в активный протеолитический фермент **пепсин,** причем, начавшись, это превращение идет далее по принципу автокатализа. С помощью электрофореза обнаружено по меньшей мере 8 протеолитических ферментов. Пять быстро мигрирующих пепсиногенов, составляющих *группу I*, обнаруживаются только в области главных и обкладочных клеток. Остальные пепсиногены, составляющие *группу II*, распределены по всему желудку и, кроме того, присутствуют в бруннеровых железах тонкого кишечника. Пепсин, образующийся из пепсиногена любой группы, действует только в кислой среде; оптимальный диапазон pH для его активности – 1,8–3,5. В щелочной среде пепсин необратимо денатурирует. Секреция пепсиногенов регулируется так же, как секреция HCl.

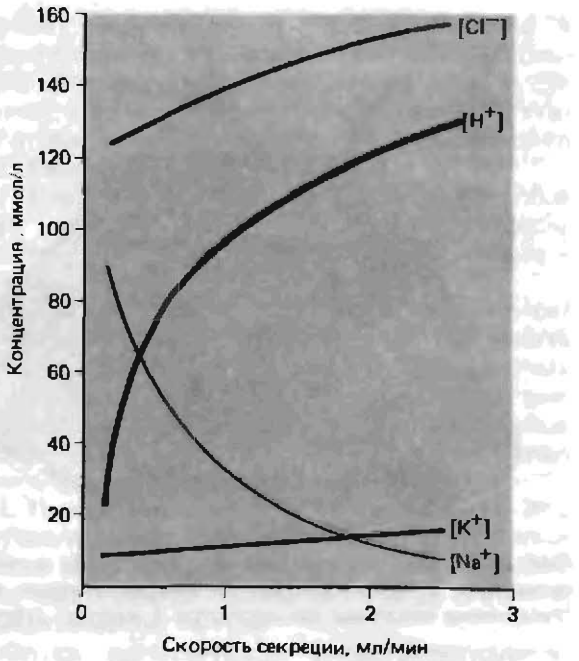

Рис. 29.22. Состав электролитов желудочного сока как функция скорости секреции. В состоянии покоя превобладает секрвция слизистых клеток, расположенных на повврхности и в желудочных ямках. По мврв уввличения скорости секреции концентрация ионов H^+ повышавтся, а ионов Na^+ уменьшается (по [11])

Третий компонент желудочного сока, называемый **внутренним фактором,** – это гликопротеин с мол. массой 42 000, секретируемый обкладочными клетками. Внутренний фактор и еще один белок, связывающий витамин B_{12} (R-белок, от англ. rapid – быстрый, названный так в связи с высокой подвижностью при электрофорезе), необходимы для *всасывания витамина* B_{12}. В кислом желудочном соке витамин B_{12} связывается главным образом с R-белком, но в верхнем отделе тонкого кишечника под действием ферментов панкреатического сока этот комплекс расщепляется и высвобождающийся

витамин B_{12} взаимодействует с внутренним фактором, образуя новый комплекс, устойчивый к протеолизу и не всасывающийся в верхнем отделе тонкого кишечника. Этот комплекс взаимодействует со специфическими рецепторами в тощей кишке, после чего витамин B_{12} всасывается в кровь воротной вены. Часть поглощенного витамина B_{12} депонируется в печени, а остаток в виде комплекса с белком *транскобаламином II* циркулирует с кровью.

Регуляция желудочной секреции

Секреция желудочного сока натощак составляет у человека 10% того количества, которое секретируется при максимальной стимуляции. Перерезка блуждающего нерва или удаление антрального отдела желудка, содержащего G-клетки, приводит к полному прекращению базальной секреции, из чего следует, что она стимулируется гастрином и зависит от фонового тонуса блуждающего нерва. Адекватным стимулом для секреции служит *прием пищи*. Воздействие пищи начинается еще до ее приема и продолжается после того, как он закончится. Процесс секреции включает цефалическую, желудочную и кишечную фазы, которые до некоторой степени перекрываются.

Цефалическая фаза. Начало этой фазы связано с ожиданием пищи, представлением о ней, ее видом или запахом и, наконец, вкусовыми ощущениями. Возникающие соответственно в разных участках мозга нервные импульсы передаются в желудок по **блуждающему нерву**. При перерезке блуждающего нерва цефалическая фаза исчезает. Предполагают, что секрецию вызывает *гастрин, высвобождающийся под действием блуждающего нерва*, поскольку денервация антрального отдела желудка практически блокирует секрецию. Скорость секреции в цефалической фазе составляет 40–50% максимальной.

Эта взаимосвязь была подробно изучена И. П. Павловым (1889 г.) (рис. 29.23). Он проводил опыты на эзофаготомированных собаках с фистулой пищевода и изолированным желудочком, выкроенным из тела и дна желудка. Такой желудочек представляет собой «карман» из участка слизистой оболочки, открывающийся наружу и сохраняющий интактное кровоснабжение и иннервацию волокнами блуждающего нерва. В опытах на подобных животных были получены следующие результаты. 1. «Мнимое кормление», при котором проглоченная пища выпадает из перерезанного отрезка пищевода, приводит к обильному выделению желудочного сока в изолированном желудочке (цефалическая фаза; безусловнорефлекторный компонент). 2. Если кормлению всегда предшествует звук колокольчика, то через несколько дней один лишь этот звук приводит к выделению слюны и желудочного сока из соответствующих фистул (цефалическая фаза; условнорефлекторный компонент). Эти опыты положили начало изучению условных рефлексов (подробное описание см. на с. 159).

Желудочная фаза. Желудочную фазу секреции вызывает растяжение желудка поступающей в него пищей и химическое воздействие определенных компонентов пищи. *Стимулы, связанные с растяжением желудка*, передаются по нервным путям, причем и афферентные, и эфферентные сигналы – по **блуждающему нерву** и посредством местных *интрамуральных рефлексов*. *Химическая стимуляция* осуществляется в основном посредством выделения **гастрина** G-клетками антрального отдела. Известно несколько гастринов. Гастрины G-17 I и II, состоящие из 17 аминокислотных остатков, представляют собой физиологические формы и обладают наибольшей активностью у человека. Гастрин G-34 состоит из 34 аминокислотных остатков и имеет более продолжительный период существования, но в 6 раз меньшую активность, чем G-17. Основными химическими стимуляторами секреции в желудочной фазе служат *продукты переваривания белков* – пептиды, олигопептиды и аминокислоты, особенно

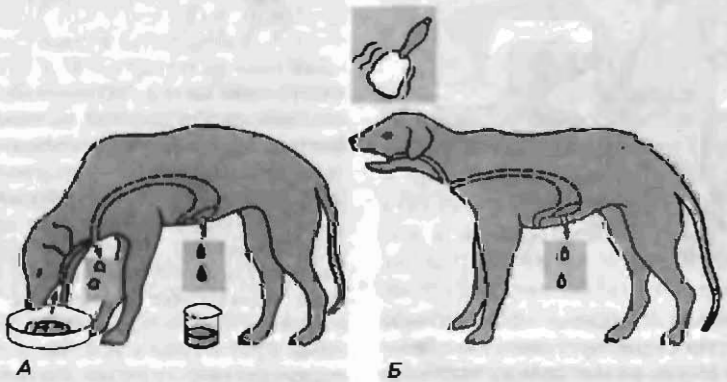

Рис. 29.23. Опыт Павлова, демонстрирующий влияние центральной нервной системы на секрецию желудочного сока у собак с фистулами пищевода и желудка. *А*. Возникновение цефалической фазы секреции при виде пищи (безусловный рефлекс). *Б*. Индукция секреции при звуке колокольчика, с которым у собаки ассоциируется кормление (условный рефлекс)

триптофан и фенилаланин, а также *кальций* и другие вещества, в том числе ионы Mg^{2+}, *алкоголь* и *кофеин*.

Кишечная фаза. Желудочную секрецию стимулируют также растяжение тонкого кишечника и присутствующие в нем продукты переваривания белков. Механизм стимуляции имеет главным образом гормональную природу, при этом активным гормоном считается *энтерооксинтин*.

В регуляции желудочной секреции важную роль играют, кроме того, **ингибиторные воздействия.** *Кислая среда* в антральном отделе (pH ниже 3,0) угнетает секрецию гастрина в желудочной фазе. Существенный ингибиторный эффект оказывает тонкий кишечник. Здесь механизм угнетения индуцируют *кислоты, жиры* и *гипертонические растворы*, под действием которых слизистая кишечника секретирует гормоны секретин и бульбогастрон, подавляющие секрецию желудка. Жиры угнетают секрецию желудочного сока только после их гидролиза, причем наиболее сильным действием обладают свободные жирные кислоты с длиной цепи более десяти углеродных атомов. В этом механизме участвуют, очевидно, нейроны, причем медиаторами служат *нейротензин* и *ГИП*.

Рецепторы секреторных клеток. К числу медиаторов, играющих роль первых посредников в индукции секреции, относятся ацетилхолин, гистамин и гастрин. При взаимодействии гормонов или эффекторных веществ со специфическими рецепторами, локализованными на поверхности клеток, образуется второй посредник – цАМФ или ионы Ca^{2+} (кальмодулин), индуцирующий специфическую активность клетки (с. 742). Предполагают, что обкладочные клетки имеют три вида рецепторов (рис. 29.24) – мускариновые рецепторы *ацетилхолина* (а не никотиновые, как в других клетках), H_2-рецепторы *гистамина* (а не H_1-рецепторы, как в других клетках) и рецепторы гастрина. Предполагают также, что существует сильное обязательное взаимодействие между H_2-рецепторами и рецепторами ацетилхолина. Наличие таких взаимодействий позволяет понять, почему *блокаторы H_2-рецепторов* одновременно угнетают секрецию, вызываемую гастрином или ацетилхолином. Применение конкурентных блокаторов H_2-рецепторов (циметидин, ренитидин, феймотидин) и специфических блокаторов мускариновых рецепторов в качестве ингибиторов секреции кислоты имеет большое значение при лечении язвы.

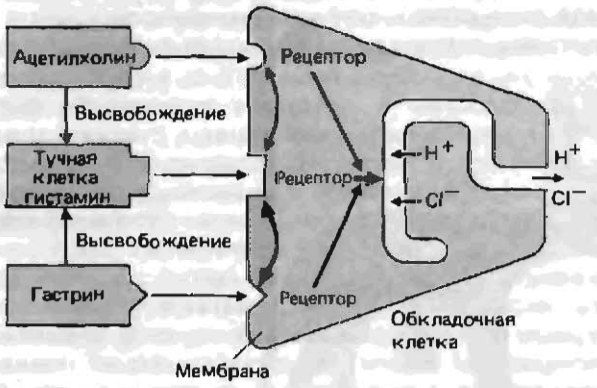

Рис. 29.24. Трехрецепторная модель обкладочной клетки. Предполагается, что существует сильное обязательное взаимодействие между рецепторами гистамина и гастрина и более слабое, необязательное, – между рецепторами гистамина и ацетилхолина. Антагонисты H_2-рецепторов блокируют рецепторы гистамина (по [28])

Секреторная активность желудка. Через зонд, введенный в нижний отдел желудка, можно отобрать желудочный сок для количественного анализа. Легко измеримым параметром секреции является образование кислоты. *Базальная секреция кислоты* составляет 2–3 ммоля H^+ в час, а при наличии опухоли, секретирующей гастрин, она повышается в 10–20 раз. *Максимальная скорость секреции* (например, при введении 6 мкг пентагастрина – синтетического аналога гастрина) на 1 кг веса составляет 10–35 ммоль H^+ в час. У женщин эта величина несколько меньше, чем у мужчин. У больных с язвой двенадцатиперстной кишки среднее значение выше, чем у здоровых людей, однако существуют большие индивидуальные различия. Раньше величина секреции кислоты служила важным показателем при диагностике язвы, но, поскольку имеет место существенное перекрывание его значений у здоровых и больных, этот показатель в настоящее время не используют.

Патофизиологические аспекты. Основные нарушения функции желудка связаны с нарушением секреции. Уменьшение или отсутствие секреции не представляет серьезной проблемы. Более чем у 50% людей старше 60 лет секреция кислоты уменьшается в связи с *прогрессирующей атрофией слизистой* желудка, но и в этом случае секреция поджелудочной железы обеспечивает адекватное переваривание белков. Только при полном отсутствии внутреннего фактора прекращается всасывание витамина B_{12}, в результате чего нарушается образование эритроцитов (эритропоэз) и развивается **пернициозная анемия.**

При *избыточной секреции соляной кислоты* или *нарушении защитных механизмов* может начаться самопереваривание слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки и образование **пептических язв.** Язвы могут также возникать при гиперсекреции гастрина, связанной с разными причинами, в том числе с некоторыми опухолями поджелудочной железы (опухолями островков, но не бета-клеток), *синдромом* Золлингера – Эллисона или *гиперплазией* G-клеток антрального отдела. При *резекции желудка* по методу Бильрота II удаляют антральный отдел, зашивают верхний конец двенадцатиперстной киш-

ки и формируют анастомоз между желудком и тощей кишкой. Если при неправильном проведении операции антральный отдел остается связанным с зашитой двенадцатиперстной кишкой, то G-клетки, постоянно стимулируемые щелочным содержимым кишечника, секретируют гастрин, который вызывает секрецию кислоты в культе желудка.

Даже в тех случаях, когда причина возникновения язвы неясна (как чаще всего и бывает), можно ускорить заживление путем *нейтрализации желудочного сока или подавления его секреции*. Поддержание значения pH на уровне выше оптимального для действия пепсина позволяет блокировать один из наиболее агрессивных компонентов желудочного сока, поэтому для лечения язв используют противокислотные препараты, блокаторы H_2-рецепторов и антихолинергетики.

29.4. Поджелудочная железа

После эвакуации из желудка в тонкий кишечник пища подвергается интенсивному перевариванию, и решающую роль в этом процессе играет секреция поджелудочной железы, желчного пузыря и самого тонкого кишечника. Наиболее важные компоненты панкреатического сока – это *бикарбонат*, нейтрализующий кислый химус, и пищеварительные ферменты, расщепляющие основные вещества в составе пищи. Секрецию сока поджелудочной железы регулируют в основном гормоны секретин и холецистокинин (ХЦК), а также блуждающий нерв.

Поджелудочная железа, имеющая массу около 110 г, способна выделять в сутки 1,5 л секрета. Главный проток поджелудочной железы (*вирзунгиев проток*) проходит через всю железу и открывается в двенадцатиперстную кишку позади общего желчного протока, а у 30–40% людей вместе с ним на верхушке большого дуоденального (фатерова) сосочка.

Секреция поджелудочной железы

Электролиты панкреатического сока. Панкреатический сок содержит ряд электролитов и солей. Основные анионы в его составе – Cl^- и HCO_3^-, катионы – Na^+ и K^+. В отличие от слюны панкреатический сок изотоничен плазме крови независимо от степени стимуляции. Концентрация катионов при стимуляции остается постоянной, а концентрации Cl^- и HCO_3^- меняются в противоположных направлениях (рис. 29.25). При максимальной секреции концентрация HCO_3^- составляет 130–140 ммоль/л, а pH равен 8,2. Существуют две гипотезы, объясняющие механизм разнонаправленного изменения концентраций двух катионов в панкреатическом соке при изменении скорости секреции. Согласно *гипотезе обмена ионов* HCO_3^- образуется в ацинусах в более высокой концентрации, но в процессе прохождения секрета через протоки обменивается на Cl^-; при высокой скорости секреции

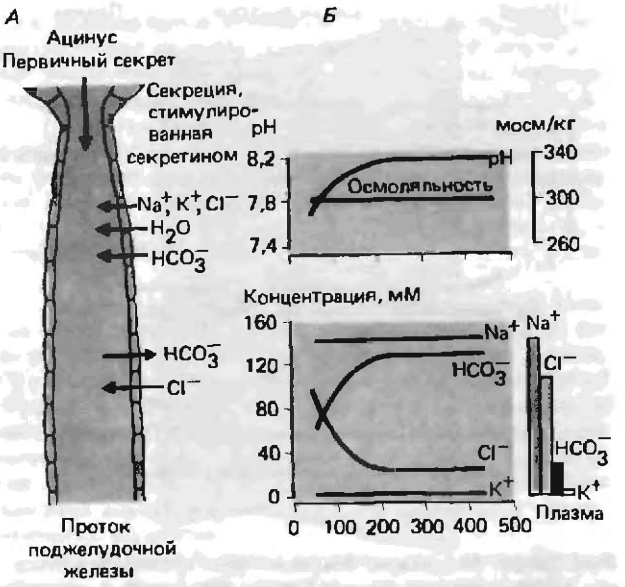

Рис. 29.25. Изменения первичного секрета в протоке поджелудочной железы (*А*) и зависимость состава панкреатического сока от скорости секреции (*Б*). При стимуляции поджелудочной железы концентрация ионов Na^+ и осмолярность остаются постоянными, тогда как концентрации HCO_3^- и Cl^- меняются во взаимопротивоположных направлениях. Это изменение происходит вследствие повышения скорости секреции ионов HCO_3^- в системе протоков и уменьшения времени, в течение которого может происходить обмен ионов HCO_3^- на ионы Cl^-

время обмена сокращается. Согласно *гипотезе двух компонентов*, ацинозные клетки выделяют ионы Cl^- и Na^+ в таких же концентрациях, в каких те содержатся в плазме, тогда как клетки, выстилающие протоки, активно секретируют HCO_3^-, поэтому при стимуляции последний преобладает. В настоящее время считают, что действуют оба механизма. Помимо указанных выше ионов панкреатический сок содержит Ca^{2+}, Mg^{2+} и Zn^{2+}, а также сульфат и фосфат.

Высокая концентрация HCO_3^- в панкреатическом соке указывает на *активный секреторный процесс*. Ионы H^+ активно переносятся из просвета протока в клетки в обмен на ионы Na^+, которые выделяются в просвет (рис. 29.26). Через базальную и латеральную поверхности клеток ионы H^+ выходят из клеток в плазму (тоже в обмен на Na^+) и реагируют здесь с HCO_3^- с образованием CO_2 и H_2O. CO_2 диффундирует обратно в клетку и вместе с CO_2, образующимся в процессе обмена веществ, выделяется в просвет панкреатических протоков. Здесь карбоангидраза катализирует реакцию гидратации CO_2 с образованием HCO_3^-.

Ферменты панкреатического сока. 90% белков панкреатического сока составляют пищеварительь-

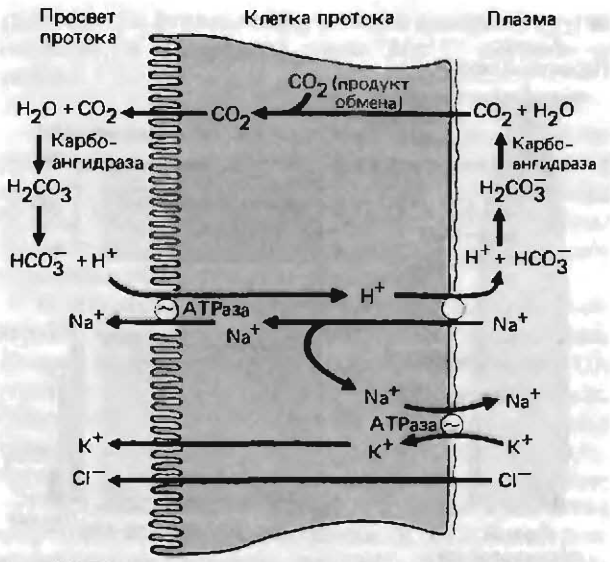

Рис. 29.26. Механизм секреции электролитов клетками поджелудочной железы. Ионы H^+ активно переносятся в обмен на ионы Na^+ из просвета протока в клетку, а затем в плазму, где они взаимодействуют с ионами HCO_3^- с образованием H_2O и CO_2. CO_2 диффундирует в просвет протока, где из него образуются ионы HCO_3^- (по [1])

ные ферменты, главным образом гидролазы, расщепляющие различные субстраты (табл. 29.2). Среди них преобладают протеолитические ферменты – *пептидазы*. Пептидазы и *фосфолипаза* А секретируются в виде зимогенов, т.е. предшественников, подлежащих активации, тогда как *липаза*, *амилаза* и *рибонуклеаза* – в активной форме. Активацию катализирует *энтерокиназа* – эндопептидаза, выделяемая слизистой двенадцатиперстной кишки. Энтерокиназа катализирует превращение трипсиногена в *трипсин*, после образования которого процесс продолжается уже путем автокатализа. Кроме того, трипсин активирует и другие протеазы. В панкреатическом соке присутствует также ингибитор трипсина, который эффективно блокирует действие трипсина при прохождении последнего через поджелудочную железу и таким образом препятствует ее самопереариванию.

В патологических условиях, однако, может происходить самопереваривание поджелудочной железы собственными ферментами, приводящее к возникновению синдрома, называемого острым панкреатитом. В наиболее тяжелых случаях поджелудочная железа полностью разрушается и заболевание приводит к смерти.

Находящиеся в ацинозных клетках зимогеновые гранулы содержат все ферменты, присутствующие в секрете, в *постоянном соотношении*, так что в панкреатическом соке оно также постоянно. Если рацион включает очень большие количества какого-либо компонента, например жиров, возможны некоторые изменения в соотношении ферментов, но для такой адаптации (в данном случае для увеличения относительного количества липазы) требуется несколько недель.

Таблица 29.2. Ферменты, секретируемые поджелудочной железой

Характер действия	*Участок гидролитического расщепления*
Протеолитические	
Эндопептидазы	Внутренние пептидные связи между соседними аминокислотными остатками
Трипсин	Между остатками основных аминокислот
Химотрипсин	Между остатками ароматических аминокислот
Эластаза	Между остатками гидрофобных аминокислот в эластине
Экзопептидазы	Концевые пептидные связи
Карбоксипептидазы А и В	СООН-конец (А – неосновные аминокислоты, В – основные аминокислоты)
Аминопептидазы	N-конец
Амилолитические	
α-амилаза	α-1,4-Гликозидные связи в полимерах глюкозы
Липолитические	Эфирные связи
Липаза	В положениях 1 и 3 триглицеридов
Фосфолипаза A_2	В положении 2 фосфоглицеридов
Холестеролаза	В эфирах холестерола
Нуклеолитические	
Рибонуклеаза	Фосфодиэфирные связи между нуклеотидами в рибонуклеиновых кислотах

Регуляция панкреатической секреции

Гормональная и нервная активация. Наиболее эффективными стимуляторами экзокринного отдела поджелудочной железы служат гормоны **секретин** и **холецистокинин** (ХЦК). Секретин стимулирует клетки, выстилающие протоки и секретирующие главным образом бикарбонат, другие ионы и воду. Холецистокинин стимулирует ацинозные клетки, секретирующие ферменты. Каждый из этих гормонов оказывает также слабое действие на другую систему, а именно секретин действует на ацинусы, а ХЦК – на эпителий протоков. *Вазоактивный интестинальный полипептид* (ВИП) по строению близок к секретину, а *гастрин* – к ХЦК. Оба они обладают значительно более слабым действием, чем основные гормоны, и конкурируют с ними за рецепторы: секретин – с ВИП, а гастрин – с ХЦК, что

приводит к взаимному конкурентному ингибированию (с. 742). Слабой *стимулирующей активностью* обладают также вещество Р и нейротензин. Панкреатические полипептиды соматостатин и глюкагон угнетают секрецию панкреатического сока.

Нервная стимуляция осуществляется **блуждающим нервом,** причем в качестве нейромедиатора наряду с *ацетилхолином* был идентифицирован *ВИП*. Нервные стимулы вызывают, подобно ХЦК, выделение секрета, богатого ферментами, и эта секреция может быть подавлена атропином.

Фазы панкреатической секреции. Базальная секреция бикарбоната и ферментов составляет 2–3 и 10–15% максимального уровня соответственно. В **цефалической фазе,** вызванной мыслями о еде, ее запахом, вкусом и актом глотания, секреция бикарбоната повышается до 10–15%, а ферментов – до 25% максимального уровня. Эта фаза связана с рефлекторным возбуждением блуждающего нерва, поэтому может быть подавлена атропином или путем ваготомии. При поступлении пищи в желудок начинается **желудочная фаза,** во время которой секреция панкреатического сока еще более повышается под действием тех же стимулов (активности *блуждающего нерва* и *гастрина*), которые вызывают секрецию желудочного сока. Наиболее важная **кишечная фаза** панкреатической секреции начинается с поступлением химуса в двенадцатиперстную кишку. При этом S-клетки слизистой тонкого кишечника выделяют *секретин*, а I-клетки – *ХЦК*. Адекватным стимулом для выделения секретина служит снижение pH ниже 4,5, вызванное поступлением кислого содержимого желудка в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки.

Соляная кислота потенциально может повреждать слизистую тонкого кишечника, но такое воздействие предотвращается за счет двух процессов – быстрой нейтрализации кислоты бикарбонатом, секретируемым поджелудочной железой и слизистой двенадцатиперстной кишки под действием секретина, а также, в меньшей степени, холецистокинина и абсорбции ионов H^+. Благодаря этим процессам pH содержимого двенадцатиперстной кишки повышается до 6–8 (диапазон pH, необходимый для действия панкреатических ферментов). Ионы H^+, секретируемые стимулированным желудком, должны при этом удаляться со скоростью 20–40 ммоль/ч.

Секрецию ХЦК эндокринными клетками слизистой тонкого кишечника стимулируют продукты переваривания белков и жиров – пептиды, аминокислоты и жирные кислоты, особенно длинноцепочечные. Углеводы таким действием не обладают. Эта гормональная стимуляция дополняется рефлекторной стимуляцией через блуждающий нерв.

Даже при полном наборе стимулов количество секретируемого панкреатического сока составляет только 70% того максимального количества, которое выделяется при внутривенном введении гормонов. Причиной может служит выделение ингибирующих гормонов – соматостатина, панкреатического полипептида и глюкагона.

Поджелудочная железа обладает большим запасом функциональной активности. Она образует в 10 раз больше ферментов, чем требуется для адекватного переваривания пищи, поэтому после удаления 90% железы активности оставшихся 10% ткани достаточно для предотвращения несварения пищи.

Патофизиологические аспекты. При нарушении функции поджелудочной железы клинические симптомы появляются только на относительно поздней стадии болезни. Признаками нарушения являются потеря в весе и жирный стул, а причиной может быть, например, *хронический панкреатит* (как правило, вследствие хронического алкоголизма) или *карцинома поджелудочной железы* на поздней стадии. Недостаточность ферментов может быть частично компенсирована пероральным приемом панкреатических ферментов.

Экзокринную функцию поджелудочной железы можно оценить с помощью довольно трудоемкой пробы на *секретин–ХЦК*, при которой вызывают максимальную стимуляцию секреции панкреатического сока и собирают его через катетер. Более простым способом служит пероральное введение вещества (например, *флуоресцеина* в *панкреолауриновой пробе* или *париаминобензойной кислоты* в *ПАБК-пробе*), гидролизуемого панкреатическими ферментами до конечных продуктов, которые всасываются и выделяются с мочой; по концентрации этих продуктов в моче и оценивают эффективность панкреатической секреции.

29.5. Печень и желчная система

Печень – это самый крупный орган тела, занимающий центральное место в обмене веществ. Она выполняет множество функций, участвуя в обмене белков, углеводов, жиров, гормонов и витаминов, а также в обезвреживании многих эндогенных и экзогенных веществ. Эти процессы описаны в учебниках физиологической химии, а в настоящем разделе в связи с пищеварительной системой мы рассмотрим лишь *выделительную функцию печени*, т.е. секрецию желчи. **Желчь** состоит из воды, минеральных солей, слизи, липидов холестерола и лецитина и двух видов специфических компонентов – желчных кислот и пигмента билирубина. Желчные кислоты являются детергентами, и их эмульгирующее действие играет важную роль в переваривании липидов. Билирубин – это конечный продукт распада гемоглобина, подлежащий выведению из организма.

Образование желчи

Функциональная анатомия. Клетки печени (*гепатоциты*) образуют пластинки толщиной в одну клетку, разделенные узкими щелями (*пространство Диссе*), представляющими собой заполненные

кровью *синусоиды*, эквивалентные капиллярам. В стенках синусоидов имеются поры, через которые могут проходить такие крупные макромолекулы, как альбумин и липопротеины. По мельчайшим *канальцам* – желчным капиллярам, ограниченным плазматическими мембранами двух соседних гепатоцитов, – желчь собирается в более крупные *канальцы Геринга*, стенки которых, как и более крупных по размеру *междольковых канальцев* и *желчных протоков*, образованы кубическими секреторными клетками. Мелкие канальцы внутри долек печени и между ними сливаются в более крупные, образуя в конечном счете *печеночный проток*. От этого протока отходит *пузырный проток* к желчному пузырю. После слияния печеночный и пузырный протоки образуют *общий желчный проток*, открывающийся в двенадцатиперстную кишку на вершине фатерова сосочка позади протока поджелудочной железы или рядом с ним (рис. 29.1).

Функции желчи. Желчь выполняет множество важных функций. Вместе с ней *выводятся конечные продукты* обмена, например билирубин, а также лекарственные препараты и токсины. Выделение с желчью *холестерола* играет важную роль в регуляции его баланса. *Желчные кислоты* необходимы для эмульгирования и всасывания жиров. Кроме того, желчь содержит воду, минеральные соли и слизь. В сутки выделяется около *600 мл* желчи, и 2/3 этого количества поступает из канальцев, а 1/3 – из более крупных протоков.

Канальцевая желчь образуется приблизительно в равных количествах при участии двух разных механизмов – зависимого от желчных кислот и независимого от них (рис. 29.27).

Секреция, зависимая от желчных кислот. Установлена тесная взаимосвязь между *скоростью выделения желчи* и *секрецией желчных кислот*. В канальцевой желчи концентрация желчных кислот в 100 раз выше, чем в портальной крови, поэтому считают, что они выделяются путем *активного транспорта с участием переносчика*. Вслед за желчными кислотами по осмотическому градиенту в канальцы устремляется вода, поэтому желчь изотонична крови.

Существует два источника желчных кислот. Во-первых, они синтезируются в самих гепатоцитах de novo из холестерола при участии 7-гидроксилазы. Данный фермент играет ключевую роль и по механизму обратной связи контролирует скорость синтеза желчных кислот. Во-вторых, гепатоциты способны активно поглощать желчные кислоты из *портальной крови* и выделять их в канальцы (см. также рис. 29.29). Эта экстракция очень эффективна; при однократном прохождении крови через печень из нее извлекается 80% желчных кислот. Поэтому

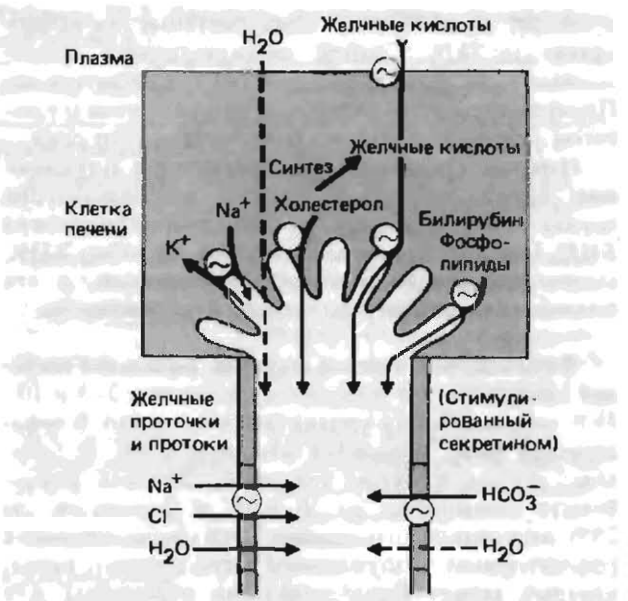

Рис. 29.27. Механизмы секреции желчи. Секреция, зависимая от желчных кислот, – *вверху справа*. Желчные кислоты, поглощаемые клетками печени из портальной крови или синтезированные в них заново, активно транспортируются в канальцы. Секреция, независимая от желчных кислот, – *вверху слева*. Электролиты секретируются за счет активной секреции ионов Na^+. Модификация первичной желчи (внизу): ионы Na^+, Cl^- и HCO_3^- активно секретируются в желчные протоки, а вслед за ними под действием осмотического давления выходит вода

концентрация желчных кислот в периферической крови намного ниже, чем в воротной системе. Поскольку желчные кислоты извлекаются из крови в 6 раз быстрее, чем поступают в канальцы, именно последний процесс лимитирует скорость секреции желчных кислот.

Секреция, независимая от желчных кислот. В этом процессе участвуют ионы Na^+, Cl^-, HCO_3^- и вода. Движущей силой служит *активный транспорт* Na^+, возможно вместе с бикарбонатом. Секрецию, независимую от желчных кислот, стимулирует, в частности, *секретин*.

Помимо желчных кислот в канальцы активно секретируются билирубин, холестерол и фосфолипиды (преимущественно лецитин) (рис. 29.27). Нерастворимый в воде (*«непрямой»*) *билирубин*, большая часть которого образуется из гемоглобина состарившихся эритроцитов, поступает в гепатоциты в виде коллоидного агрегата, связанного с альбумином. Суточное образование его составляет около 4 г/кг массы тела, или 200–300 мг/сут. В гепатоцитах 80% билирубина конъюгировано с глюкуроновой кислотой и небольшое его количество – с серной кислотой. В такой конъюгированной

форме билирубин выделяется с желчью (*«прямой» билирубин*). В основном тем же путем выводятся лекарственные препараты и токсины.

Модификация желчи в желчных протоках (рис. 29.27). В протоках, куда открываются канальцы, первичная желчь подвергается модификации. Этот процесс напоминает процесс модификации клубочкового фильтрата в почечных канальцах (с. 785), и сходным образом для него рассчитывается *клиренс*, только в случае желчи в качестве инертного вещества используют вместо инулина *эритритол* или *маннитол*, которые секретируются в канальцы, но не реабсорбируются. Подобные исследования показали, что около 180 мл желчи, или 1/3 ее общего количества, выделяется в протоки при активной секреции HCO_3^-. Этот процесс стимулируется *секретином*.

Печеночная и пузырная желчь

Состав печеночной желчи (табл. 29.3). Желчь, выделяемая печенью со скоростью 0,4 мл/мин, имеет золотистый цвет, что объясняется присутствием в ней билирубина. Концентрация электролитов в этой желчи такая же, как в плазме, за исключением того, что она содержит в два раза больше HCO_3^- и несколько меньше Cl^-. В то же время по составу органических веществ желчь сильно отличается от плазмы, так как в желчи они представлены почти исключительно желчными кислотами, холестеролом и фосфолипидами.

Таблица 29.3. Состав печеночной и пузырной желчи

Компоненты	Печеночная желчь, ммоль/л	Пузырная желчь, ммоль/л
Na^+	165	280
K^+	5	10
Ca^{2+}	2,5	12
Cl^-	90	15
HCO_3^-	45	8
Желчные кислоты	35	310
Лецитин	1	8
Желчные пигменты	0,8	3,2
Холестерол	3	25
pH	8,2	6,5

Желчные кислоты образуются в печени из холестерола в результате его гидроксилирования и присоединения карбоксильной группы. Образующиеся в печени кислоты – это *первичные желчные кислоты*; к ним относятся *хенодезоксихолевая* (диоксиформа) и *холевая* (триоксиформа) *кислоты*. В печени они находятся не в свободной форме, а в виде конъюгатов с глицином и таурином, причем конъюгатов с глицином образуется в три раза больше, поскольку количество таурина ограничено. Конъюгированные желчные кислоты лучше растворимы в воде, чем неконъюгированные, и обладают большей способностью к диссоциации и образованию желчных солей с катионами, главным образом с ионами Na^+. В кислой среде (pH 4,0) соли желчных кислот нерастворимы и выпадают в осадок, но при физиологических значениях pH (в тонком кишечнике) они хорошо растворимы.

В дистальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке часть солей первичных желчных кислот подвергается дегидроксилированию под действием анаэробных бактерий и превращается во *вторичные желчные кислоты* – *литохолевую* (монооксиформа) и *дезоксихолевую* (диоксиформа). Хенодезоксихолевая, холевая и дезоксихолевая кислоты присутствуют в соотношении 2:2:1. Литохолевая кислота присутствует лишь в некоторых фракциях, поскольку большая ее часть экскретируется.

Эмульгирующее действие желчных кислот на жиры основано главным образом на их способности образовывать **мицеллы**. Молекулы желчных кислот имеют такую трехмерную структуру, при которой гидрофильные карбоксильные и гидроксильные группы находятся на одной стороне молекулы, а гидрофобная часть молекулы (стероидное ядро, метильные группы) – на противоположной, за счет чего молекулы желчных кислот обладают и *гидрофильными*, и *липофильными свойствами*. Благодаря такому строению молекулы желчных кислот действуют как детергенты: на границе раздела липидной и водной фаз они образуют почти мономолекулярную пленку, в которой гидрофильные группы обращены к водной, а липофильные – к липидной фазе. В водной фазе желчные кислоты образуют упорядоченные агрегаты – *мицеллы* при условии, что их концентрация достигает определенного уровня, называемого *критической концентрацией мицеллообразования* (1–2 ммоль/л). Внутренняя, липофильная область мицеллы может содержать *липиды*, например холестерол и фосфолипиды; такие мицеллы называют смешанными (рис. 29.28). Сам по себе холестерол нерастворим в воде, но в составе мицелл может находиться в растворе. Если его концентрация превышает емкость мицелл, он образует кристаллический осадок; этот процесс лежит в основе образования холестероловых желчных камней (с. 769).

Состав пузырной желчи (табл. 29.3). Емкость желчного пузыря составляет всего 50–60 мл. В то же время печень секретирует желчь со скоростью 600 мл/сут, и половина этого количества перед поступлением в тонкий кишечник проходит через желчный пузырь. Разница между объемом желчи, поступающей в желчный пузырь, и его емкостью компенсируется *высокоэффективной реабсорбцией* воды в желчном пузыре. В течение нескольких часов из желчи может реабсорбироваться 90% воды. При

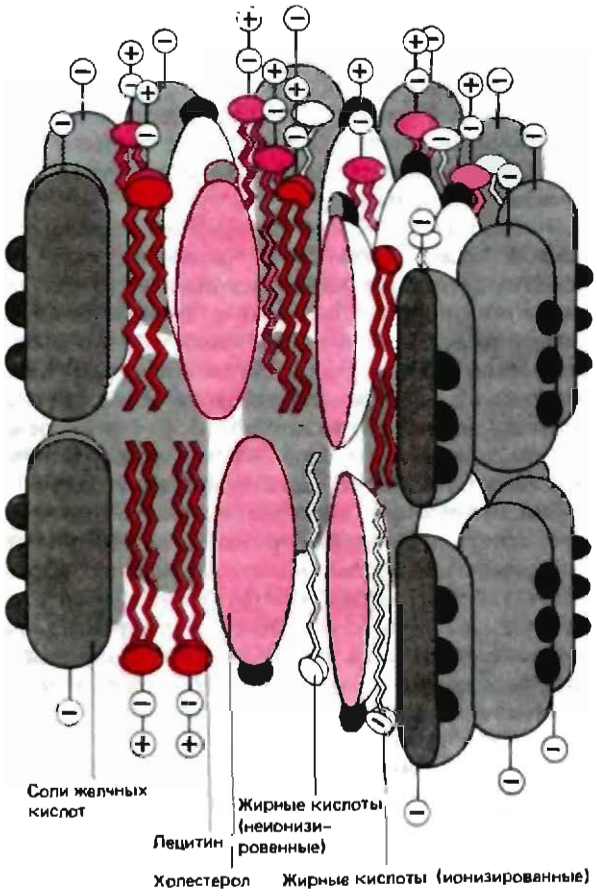

Рис. 29.28. Строение смешанной мицеллы. Сердцевина мицеллы, состоящая из холестерола, лецитина, жирных кислот и моноглицеридов, покрыта снаружи желчными кислотами, гидрофильные группы которых находятся на поверхности мицеллы

этом органические вещества остаются в желчном пузыре и их концентрация в желчи повышается. Движущей силой реабсорбции служит *активный транспорт ионов* Na^+ при участии «насоса», встроенного в базальную и латеральную мембраны клеток и активируемого (Na^+-K^+)-АТФазой. Вслед за ионами Na^+ перемещаются ионы Cl^- и HCO_3^-, диффундирующие в направлении электрического градиента или транспортируемые переносчиками. В результате реабсорбции HCO_3^- pH пузырной желчи уменьшается до 6,5 против 8,2 в печеночной желчи. Вследствие создания в межклеточном пространстве эпителия желчного пузыря высокой концентрации ионов Na^+ возникает осмотический градиент, приводящий к накачиванию воды, которая оттекает затем в капилляры (с. 751).

Моторика желчного пузыря. В состоянии натощак желчь скапливается в желчном пузыре, а во время приема пищи выделяется в результате сокращений желчного пузыря. Основным стимулятором сократительной активности желчного пузыря служит **холецистокинин**, секретируемый слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки при поступлении в нее химуса, содержащего жиры. До некоторой степени сокращения желчного пузыря стимулируются также *блуждающим нервом* и *парасимпатолитиками*. Они начинаются уже через 2 мин после того, как жирная пища соприкасается со слизистой кишечника, и через 15–90 мин пузырь полностью опорожняется. Моторика желчного пузыря включает два процесса. Вначале развивается тоническое сокращение, вследствие чего уменьшается диаметр желчного пузыря, а затем на этот эффект накладываются периодические сокращения, частота которых составляет 2–6/мин. В результате этих двух процессов создается давление 25–30 мм рт. ст.

Кишечно-печеночная циркуляция

Циркуляция желчных кислот (рис. 29.29). Желчные кислоты выделяются в двенадцатиперстную кишку в виде смешанных мицелл. Несмотря на разведение желчных кислот содержимым желудка, их концентрация в кишечнике составляет около 10 ммоль/л и остается выше критической концентрации мицеллообразования. Здесь в добавление к холестеролу и лецитину в мицеллы включаются продукты гидролитического расщепления жиров – *жирные кислоты* и *моноглицериды*. При первоначальном контакте мицелл с кишечной стенкой

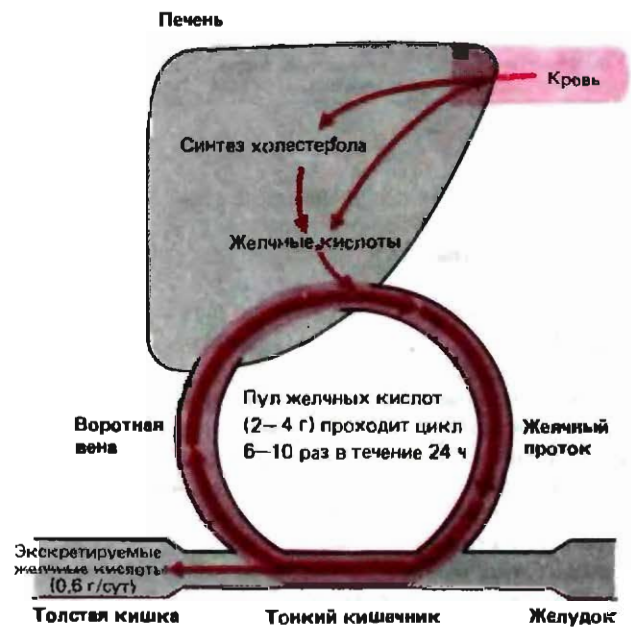

Рис. 29.29. Кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот

липиды диффундируют через мембрану щеточной каемки в энтероциты, а желчные кислоты остаются в просвете кишечника, но при дальнейшем прохождении по кишечнику желчные кислоты всасываются путем активного и пассивного транспорта.

Около 50% желчных кислот всасывается в кишечнике пассивным путем. В результате расщепления конъюгатов желчных кислот и дегидроксилирования последних под действием кишечных бактерий повышается их растворимость в липидах и облегчается пассивная диффузия.

Активное всасывание желчных кислот происходит исключительно в концевом отделе подвздошной кишки – редкое явление, известное еще только для всасывания витамина B_{12}. Активному всасыванию подвергаются лишь те желчные кислоты, которые обладают большой полярностью, затрудняющей их пассивное всасывание, например конъюгаты таурина. Для процесса всасывания желчных кислот в концевом отделе подвздошной кишки характерны типичные признаки активного транспорта: кинетика насыщения и конкурентное ингибирование. Небольшое количество желчных кислот (7–20%) не включается ни в активное, ни в пассивное всасывание и выводится из организма.

Присутствие желчных кислот в толстой кишке играет, по-видимому, важную роль в регуляции консистенции каловых масс. При концентрации диоксижелчных кислот в толстой кишке свыше 3 ммоль/л в просвет кишечника секретируется значительное количество электролитов и воды, что приводит к поносу. Резко выраженная форма этого *«хологенного» поноса* может наблюдаться при резекции или заболевании концевого отдела подвздошной кишки, и для его лечения используют связывание желчных кислот с помощью ионообменника холестирамина.

При поступлении поглощенных желчных кислот *в печень* из них вновь образуются конъюгаты, а некоторые вторичные желчные кислоты подвергаются гидроксилированию. Потеря желчных кислот с калом (0,2–0,6 г/день) компенсируется за счет их синтеза.

Общий пул желчных кислот в организме составляет около 3,0 г. Этого количества недостаточно для обеспечения липолиза после приема пищи; в частности, при потреблении жирной пищи желчных кислот требуется в 5 раз больше. Однако организм не испытывает дефицита в желчных кислотах, поскольку они многократно циркулируют через кишечник и печень (*кишечно-печеночная циркуляция*). Частота, с которой пул желчных кислот совершает полный цикл, зависит от пищевого режима и составляет от 4 до 12 циклов в сутки.

Циркуляция билирубина. Желчный пигмент *билирубин*, подобно желчным кислотам и липидам, поступает в кишечник в форме глюкуронида. Лишь небольшое количество этого полярного соединения реабсорбируется в желчном пузыре и тонком кишечнике. В концевом отделе подвздошной кишки и (в основном) в толстой кишке конъюгат билирубина расщепляется под действием бактериальных гидролаз. При этом билирубин превращается в *уробилиноген*, который наряду с другими продуктами распада билирубина придает коричневый цвет каловым массам. Менее 20% уробилиногена всасывается обратно, и из этого количества около 90% вновь попадает в печень и возвращается в желчь, а остальные 10% экскретируются с мочой.

Патофизиологические аспекты. Повышенное содержание уробилиногена в моче может указывать на *заболевание печени*, сопровождающееся нарушением экскреции билирубина. Полное отсутствие уробилиногена в моче, светлый цвет кала и желтушность указывают на *полную закупорку желчного пузыря;* в этой ситуации билирубин совсем не поступает в кишечник и уробилиноген не образуется.

Наиболее известное и распространенное нарушение нормальной физиологии желчной системы – это выпадение в осадок холестерола с образованием **холестероловых желчных камней.** Холестерол, как и лецитин, находится в растворенном состоянии только в составе смешанных мицелл. *Если возрастает концентрация холестерола* либо *становится ниже критического уровня концентрация желчных кислот или лецитина*, холестерол выпадает в осадок. К числу факторов, вызывающих повышение относительного содержания холестерола, относятся эстрогены, углеводная диета, избыточная масса и процессы, снижающие концентрацию желчных кислот, например воспаление подвздошной кишки (*болезнь Крона*) или ее резекция. В некоторых случаях достаточно бывает перорального приема желчных кислот, чтобы литогенная желчь превратилась в алитогенную, в которой холестероловые камни могут раствориться. Больше всего для этой цели подходят хенодезоксихолевая и уродезоксихолевая кислоты, так как они не вызывают поноса.

Клиническим проявлением нарушенного обмена билирубина является **желтуха.** Желтый цвет кожи связан с повышенным содержанием в плазме билирубина, которое может иметь место в следующих случаях:

1) при повышенном образовании билирубина в результате усиленного распада эритроцитов (**гемолитическая желтуха**);

2) в результате нарушения процесса конъюгирования или транспорта билирубина в гепатоцитах, как, например, при *желтухе беременных* или *родильной желтухе Джильберта*;

3) при задержке оттока желчи, например из-за желчных камней или опухолей, локализованных в области желчного протока (**механическая желтуха**).

29.6. Тонкий кишечник

Тонкий кишечник выполняет несколько важных функций:

1) *перемешивание* химуса с секретами поджелудочной железы, печени (желчью) и слизистой кишечника;
2) *переваривание* пищи;

3) *всасывание* гомогенизированного и переваренного материала;
4) дальнейшее *продвижение* оставшегося материала по желудочно-кишечному тракту;
5) *секреция* гормонов;
6) *иммунологическая защита.*

Тонкий кишечник включает три отдела – **двенадцатиперстную кишку** (длиной 20–30 см), **тощую кишку,** начинающуюся от перетяжки Трейтца и имеющую в длину 1,5–2,5 м, и **подвздошную кишку** (длиной 2–3 м), в которую тощая кишка переходит без четкой границы. Общая длина тонкого кишечника составляет около 4 м в состоянии тонического напряжения (при жизни) и около 6–8 м в атоническом состоянии (после смерти).

Моторика тонкого кишечника

Двигательная активность тонкого кишечника состоит из *непропульсивных перемешивающих движений* и *пропульсивной перистальтики.* Она зависит от собственной активности гладкомышечных клеток, а также от влияния вегетативной нервной системы и многочисленных гормонов, в основном желудочно-кишечного происхождения.

Основной миогенный ритм. Сокращения мышц тонкого кишечника, так же как и желудка, определяются *основным миогенным ритмом;* на эти *медленные волны* накладывается потенциал действия. В верхнем отделе кишечника пейсмекеры медленных волн обладают большей частотой (12 циклов в минуту), чем в подвздошной кишке, по длине которой частота сокращений постепенно уменьшается до 8 циклов в минуту. Благодаря наличию этого орально-анального градиента содержимое кишечника медленно продвигается по кишечнику даже во время непропульсивной перистальтики. Кроме того, в верхнем отделе тонкого кишечника возбудимые мышечные клетки расположены более плотно, чем в дистальных отделах, и возникающий сдвиг фаз оказывает такое же воздействие, как и градиент частоты сокращений (рис. 29.19, с. 757).

Нервная и гормональная регуляция. Как во внутренней, так и во внешней нервной регуляции моторики тонкого кишечника особенно важную роль играет *ауэрбахово сплетение.* Медиатором в этой системе служит **ацетилхолин,** угнетающий активность слоя *циркулярных мышц,* от которой зависит двигательная активность тонкого кишечника. Если устранить это угнетающее действие (например, в эксперименте путем блокады потенциалов действия нервных волокон тетродотоксином, не оказывающим иного воздействия на гладкие мышцы), кишечник начинает сильно сокращаться с частотой медленных волн. В физиологических условиях временное прекращение тормозного действия ацетилхолина, по-видимому, обеспечивается вазоактивным интестинальным полипептидом. На слой продольных мышц ацетилхолин оказывает противоположное действие, т. е. стимулирует его сокращения. Внешняя иннервация играет в регуляции моторики тонкого кишечника второстепенную роль. *Симпатические нервные волокна,* выходящие из сегментов Т9–10 спинного мозга и из синапсов чревного и брыжеечного ганглиев, угнетают двигательную активность тонкого кишечника, а *парасимпатическая система* (блуждающий нерв) стимулирует ее.

В регуляции моторики тонкого кишечника участвуют также многие *гормоны,* которые могут обладать паракринным, эндокринным или нейрокринным действием и оказывать стимулирующее или угнетающее влияние. Механизмы регуляции очень сложны, и до сих пор ни один из видов двигательной активности кишечника не удалось связать с действием какого-либо определенного гормона. Нервные и гормональные эффекты индуцируются приемом пищи и растяжением кишечника.

Последовательность движений тонкого кишечника. Движения кишечника в *состоянии натощак* отличаются от таковых в *пищеварительной фазе.* В первом случае преобладает направленный пропульсивный характер миоэлектрического двигательного комплекса (с. 743).

Прием пищи прерывает двигательную активность, способствующую продвижению химуса. В пищеварительной фазе преобладают **ритмическая сегментация** и **маятникообразные движения,** способствующие перемешиванию содержимого кишечника. Это изменение характера двигательной активности вызывают желудочно-кишечные гормоны *гастрин* и *холецистокинин.* Продолжительность и интенсивность двигательной активности в пищеварительной фазе зависят от состава пищи и ее калорийности. Кроме того, при одинаковом энергетическом потенциале триглицериды действуют значительно сильнее и в течение более продолжительного времени по сравнению с углеводами и белками.

В результате редких периодических **пропульсивных движений** и *сдвига фаз медленных волн* (с. 757) содержимое кишечника медленно передвигается в направлении толстого кишечника. При средней скорости перемещения 1–4 см/мин пища достигает слепой кишки за 2–4 ч. На *продолжительность эвакуации* пищи влияет ее состав. В зависимости от состава пищи скорость ее перемещения уменьшается в ряду: углеводы, белки, жиры. Кроме того, в кишечнике существует двигательная активность меньшего масштаба – *сокращения ворсинок,* способствующие перемешиванию пищи и взбалтыванию *неперемешивающегося слоя.* Ворсинки ритмично

укорачиваются в такт сокращениям *мышечной пластинки*, и частота их сокращений также уменьшается в направлении от проксимальных отделов кишечника к дистальным, а наибольшая активность наблюдается в двенадцатиперстной кишке. Сокращения ворсинок способствуют также опорожнению центрального лимфатического протока. Индуцирует их гормон *villikinin*, образующийся в слизистой оболочке тонкого кишечника.

Илеоцекальная заслонка. Тонкий кишечник заканчивается участком длиной около 4 см, который контролирует эвакуацию пищи в толстый кишечник. Обычно этот илеоцекальный *сфинктер* находится в состоянии тонического сокращения, и давление в нем составляет около 20 мм рт. ст. При растяжении концевого участка подвздошной кишки сфинктер расслабляется, а с увеличением давления в слепой кишке сокращается (рис. 29.30). Кроме того, в месте перехода подвздошной кишки в слепую имеются две полулунные складки, образующие *илеоцекальный клапан*, который выдерживает давление до 40 мм рт. ст. Благодаря такому анатомическому барьеру численность *бактерий* в подвздошной кишке в 10^5 раз меньше, чем в слепой (см. рис. 29.40). На этой разнице основан метод определения времени *транзита пищи* через тонкий кишечник и перехода ее в слепую кишку. Применяемый в этом методе невсасывающийся углевод, пройдя по тонкому кишечнику и поступив в слепую кишку, разлагается под действием бактерий с образованием довольно большого количества H_2, который определяют в выдыхаемом воздухе (с. 745).

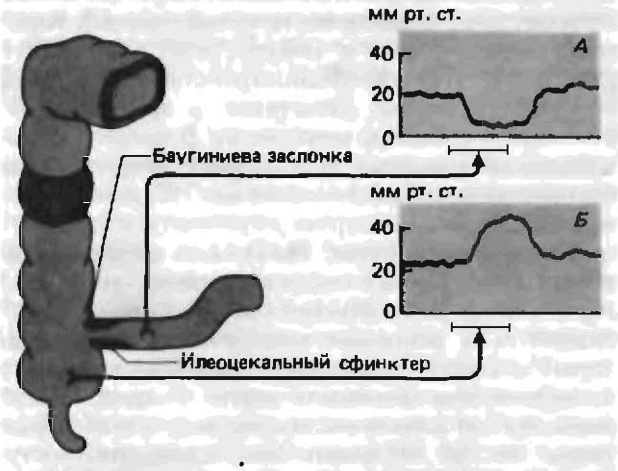

Рис. 29.30. Зависимость функции илеоцекального сфинктера (баугиниевой заслонки) от давления. При повышении давления в подвздошной кишке тонус илеоцекальной заслонки уменьшается, а при повышении давления в слепой кишке – увеличивается

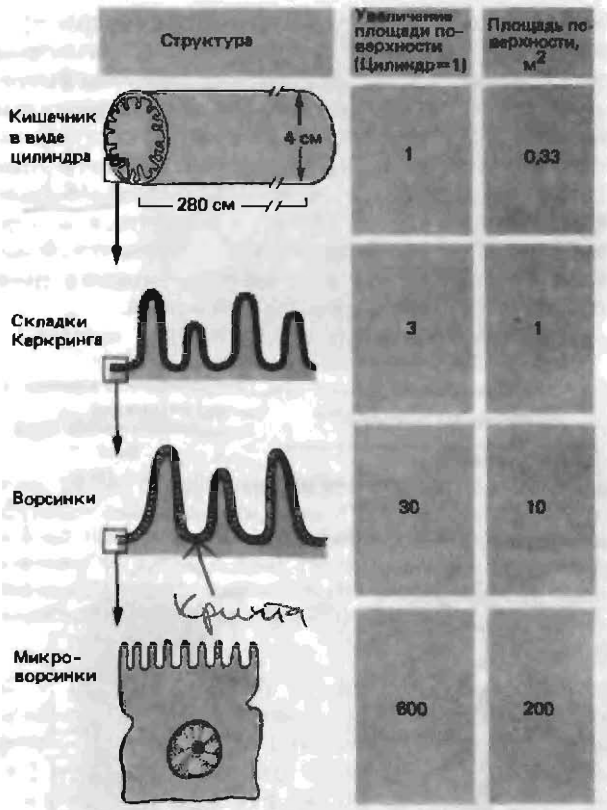

Рис. 29.31. Увеличение поверхности слизистой оболочки за счет особенностей морфологии

Всасывание в тонком кишечнике

Всасывающая поверхность и кровоток. Наличие складок и ворсинок обеспечивает большую всасывающую поверхность тонкого кишечника. Как показано на рис. 29.31, за счет круговых складок, называемых *складками Керкринга*, *ворсинок* и *микроворсинок*, всасывающая поверхность цилиндрической трубки увеличивается в 600 раз и достигает 200 м^2. Функциональную единицу образуют *ворсинка* с ее внутренним содержимым и лежащими под ней структурами и *крипта*, разделяющая соседние ворсинки (рис. 29.32). Эпителий тонкого кишечника относится к тканям с наиболее высокой скоростью деления и обновления клеток. Недифференцированные цилиндрические клетки образуются в глубине крипты и мигрируют затем к вершине ворсинки; это перемещение занимает 24–36 ч. По пути клетки созревают, синтезируют специфические ферменты и транспортные системы (переносчики), необходимые для всасывания и, достигая вершины ворсинки, представляют собой полностью сформированные **энтероциты.** Всасывание компонентов пищи происходит главным образом в верхней части ворсинки, а секреторные процессы – в криптах. Помимо

энтероцитов в слизистой тонкого кишечника присутствуют *слизистые клетки*, а также различные эндокринные клетки, называемые *аргентаффинными* в связи с тем, что они поглощают кристаллы серебра. С лимфатической тканью желудочно-кишечного тракта связаны иммунокомпетентные клетки, называемые в связи с их формой *М-клетками*. Через 3–6 дней клетки, находящиеся на вершине ворсинки, слущиваются и заменяются новыми. Таким образом в течение нескольких дней обновляется вся поверхность кишечника.

Кровоснабжение слизистой тонкого кишечника

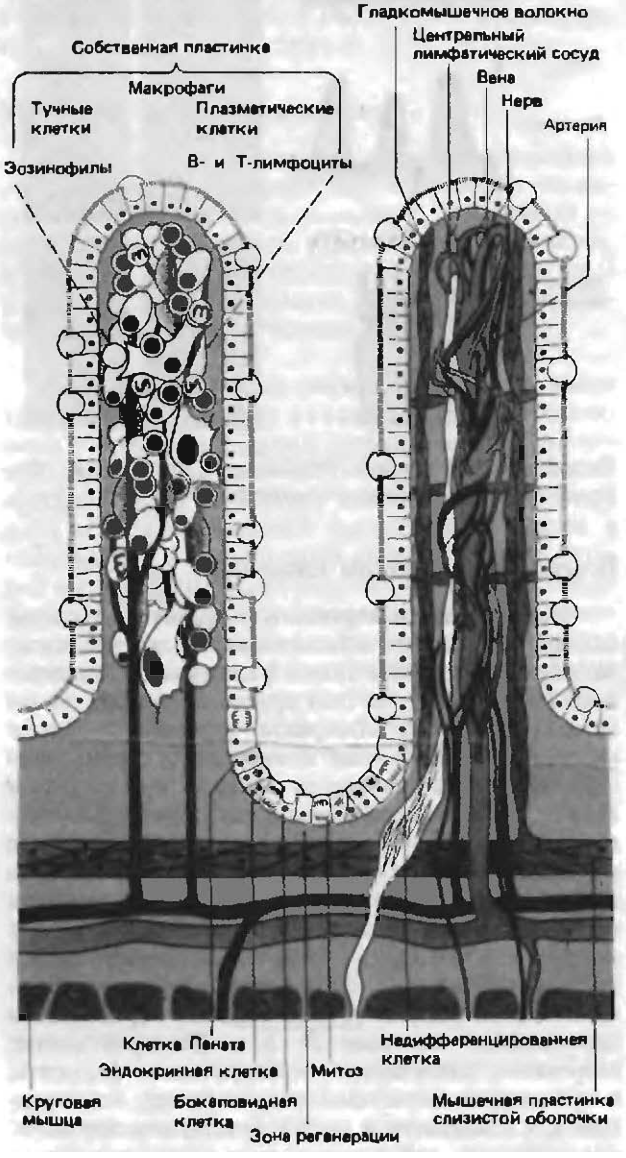

Рис. 29.32. Поперечное сечение двух ворсинок тонкого кишечника и крипты между ними, на котором видны несколько типов клеток слизистой и структуры, находящиеся внутри ворсинки

обеспечивает в основном *верхняя брыжеечная артерия*, но двенадцатиперстная кишка снабжается *чревной артерией*, а концевой отдел подвздошной кишки – *нижней брыжеечной артерией*. Ответвления этих сосудов образуют центральные сосуды ворсинок (рис. 29.32), которые разветвляются на субэпителиальные капилляры. На тонкий кишечник приходится 10–15% крови, составляющей ударный объем сердца. Примерно 75% этого количества поступает в слизистую оболочку, около 5% – в подслизистую и 20% – в мышечный слой слизистой. После приема пищи кровоток увеличивается на 30–130% в зависимости от характера и объема пищи. Он распределяется таким образом, что повышенный приток крови всегда направлен к участку, где в данный момент находится основная масса химуса.

Всасывание воды. В среднем за сутки через тонкий кишечник проходит около *9 л жидкости*. Приблизительно 2 л поступают из крови и 7 л – с эндогенными секретами желез и слизистой кишечника (рис. 29.33). Более 80% этой жидкости всасывается обратно в тонком кишечнике – около 60% в двенадцатиперстной кишке и 20% в подвздошной кишке. Остальная жидкость всасывается в толстом кишечнике и только 1%, или 100 мл, выделяется из кишечника с каловыми массами.

Движение воды через слизистую всегда сопряжено с переносом растворенных в ней веществ – несущих и не несущих заряда. Слизистая верхних отделов тонкого кишечника относительно проницаема для растворенных веществ. Эффективный размер пор в этих отделах составляет около 0,8 нм (ср. 0,4 нм в подвздошной кишке и 0,23 нм в толстой кишке), поэтому в том случае, когда осмолярность химуса в двенадцатиперстной кишке отличается от осмолярности крови, данный параметр выравнивается в течение нескольких минут (рис. 29.34). При гиперосмолярности химуса вода поступает в просвет кишечника, а при его гипоосмолярности быстро всасывается. В процессе дальнейшего прохождения по кишечнику химус остается изотоничным плазме (см. также с. 752).

Всасывание Na^+ (рис. 29.35). Одна из чрезвычайно важных функций тонкого кишечника – это *транспорт ионов* Na^+. Именно за счет ионов Na^+ создаются в основном электрический и осмотический градиенты; кроме того, ионы Na^+ участвуют в сопряженном транспорте других веществ. Всасывание Na^+ в кишечнике происходит очень эффективно: из 200–300 ммоль Na^+, ежедневно поступающих в кишечник с пищей, и 200 ммоль секретируемого в него Na^+ с калом выводятся только 3–7 ммоль, основная же часть Na^+ всасывается в тонком кишечнике.

Всасывание ионов Na^+ в кишечнике происходит

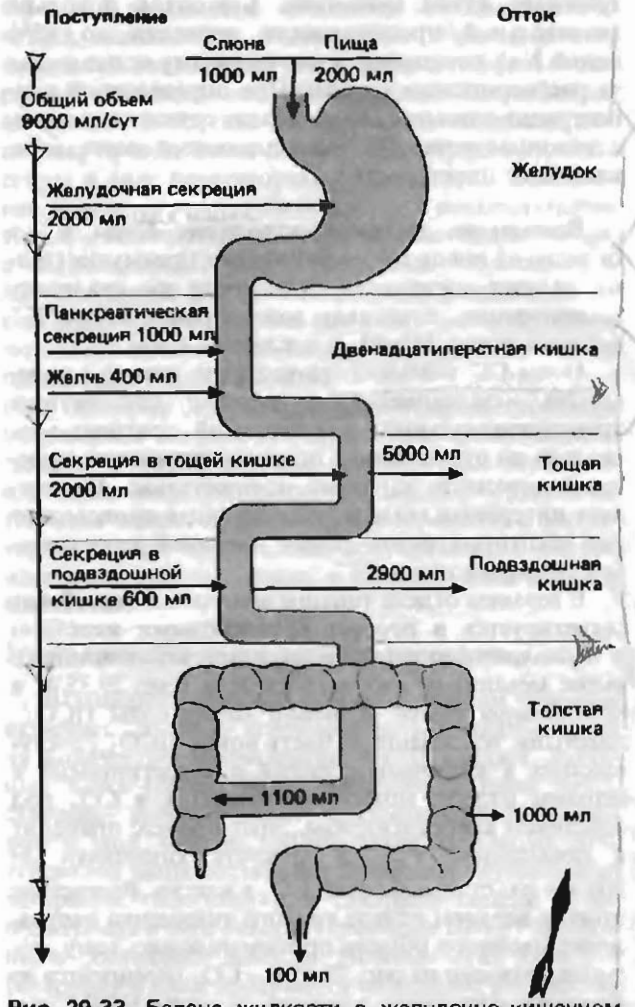

Рис. 29.33. Баланс жидкости в желудочно-кишечном тракте. Из общего количества жидкости, поступающей в желудочно-кишечный тракт с пищей (2 л) и эндогенными секретами (7 л), с калом выводится только 100 мл

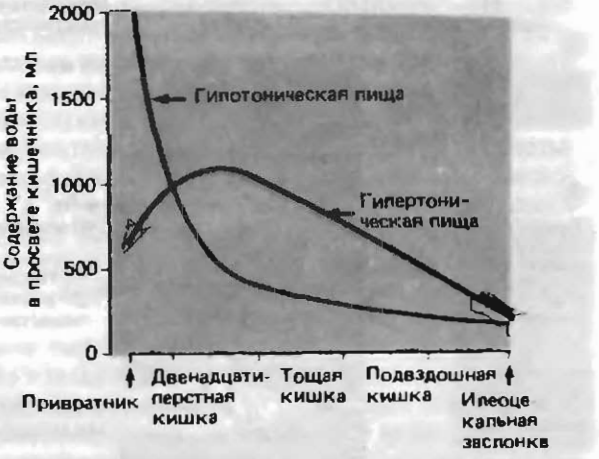

Рис. 29.34. Содержание воды в тонком кишечнике как функция осмолярности пищи. После приема гипотонической пищи вода быстро всасывается из просвета кишечника, а после приема гипертонической пищи вода выходит в просвет кишечника для восстановления осмотического равновесия (по [22])

как за счет активного, так и за счет пассивного механизмов, в том числе путем электрогенного транспорта, транспорта, сопряженного с переносом незаряженных соединений (котранспорт, например глюкозы, аминокислот), электронейтрального транспорта NaCl, (Na^+-H^+)-обмена и конвекции (следование за растворителем).

При **электрогенном транспорте** ионы Na^+ переносятся через базолатеральную область мембраны в межклеточное пространство с помощью *натриевого насоса*, получающего энергию за счет гидролиза АТФ под действием (Na^+-K^+)-АТФазы (рис. 29.35/1). Это главный механизм всасывания ионов Na^+ в кишечнике. Перенос Na^+ в данном случае происходит против *концентрационного градиента* (концентрация Na^+ в клетке составляет 15, а в плазме – 100 мМ) и против *электрического градиента* (электрический заряд внутри клетки равен – 40 мВ, а в межклеточном пространстве + 3 мВ). Отрицательный заряд внутри клетки обусловлен тем, что на каждые три иона Na^+, выводимых из клетки, в нее поступают только два иона K^+. Наличие этих двух градиентов способствует поступлению Na^+ в клетку из просвета кишечника. Активность (Na^+-K^+)-АТФазы, а следовательно, и активный транспорт Na^+ могут быть подавлены с помощью сердечного гликозида *уабаина*. В верхнем отделе тонкого кишечника из-за довольно значительной проницаемости плотных контактов часть поглощенных ионов Na^+ может выходить обратно в просвет кишечника, и, если концентрация Na^+ в просвете кишечника составляет менее 133 мМ, всасывания фактически не происходит. Слизистая подвздошной кишки является более «плотной», поэтому поглощение ионов Na^+ в ней продолжается даже в том случае, если его концентрация в просвете кишечника составляет 75 мМ.

Сходная ситуация имеет место и при **сопряженном транспорте ионов** Na^+ (рис. 29.35/2). В этом случае незаряженные вещества (D-гексозы, L-аминокислоты, водорастворимые витамины, а в подвздошной кишке и желчные кислоты) переносятся в клетку вместе с ионами Na^+ *общими переносчиками*. Таким образом, активный транспорт Na^+ через базолатеральную область мембраны косвенным путем обеспечивает энергией процесс всасывания органических веществ.

При **электронейтральном транспорте NaCl** в клетку *одновременно переносятся* ионы Na^+ и Cl^-, в результате чего процесс и является электронейт-

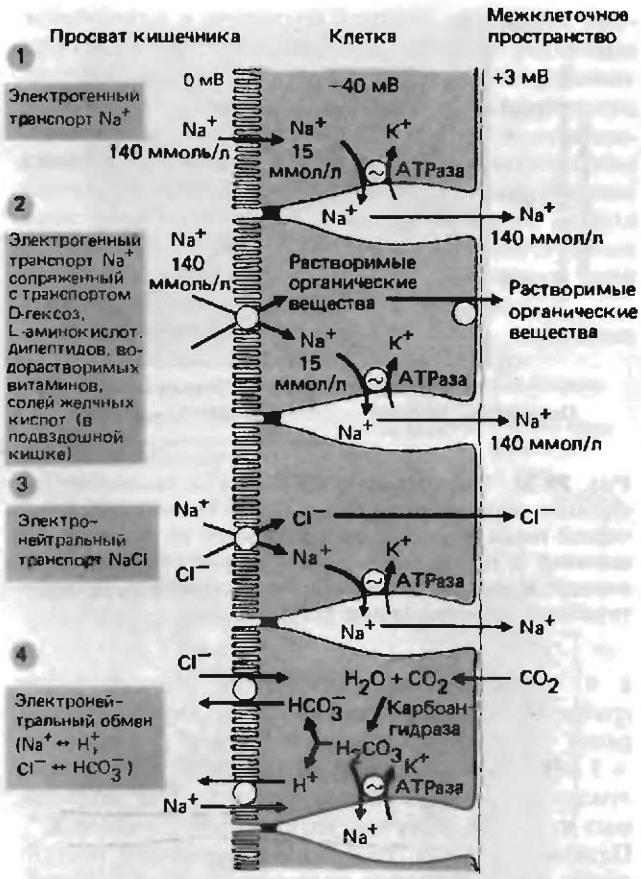

Рис. 29.35. Поглощение ионов в тонком кишечнике. 1. Электрогенное поглощение ионов Na^+ против электрохимического градиента. 2. Сопряженный электрогенный транспорт Na^+ (сопряженный с переносом органических веществ общим переносчиком). 3. Нейтральный сопряженный транспорт $Na^+ - Cl^-$. 4. Нейтральное поглощение $Na^+ - Cl^-$ путем двойного обмена на ионы H^+ и HCO_3^- (особенно выражен в подвздошной кишке). Источником энергии для всех четырех механизмов переноса служит ($Na^+ - K^+$)-АТРаза (АТФаза) в базальной и латеральной областях мембраны

ральным (рис. 29.35/3). Повышение концентрации ионов Ca^{2+} или цАМФ приводит к угнетению этого механизма, а если при этом происходит активная секреция Cl^-, то в конечном итоге начинаются чистое выделение воды и понос (с. 782). Другое объяснение электронейтрального транспорта основано на предположении о *двойном обмене*, при котором ионы Na^+ обмениваются на ионы H^+, а ионы Cl^- – на ионы HCO_3^- (рис. 29.35/4); при этом ионы H^+ и HCO_3^- образуются из H_2O и CO_2. Движущей силой и в этом случае служит активный транспорт ионов Na^+ через базолатеральную область мембраны.

Исключительно важную роль во всасывании ионов Na^+ в тонком кишечнике играет **пассивный транспорт путем конвекции.** Благодаря довольно значительной проницаемости эпителия до 85% ионов Na^+ поглощается по механизму «следования за растворителем» (с. 749). При определенной концентрации глюкозы ее всасывание создает ток воды, с которым ионы Na^+ и переносятся через межклеточное пространство.

Всасывание других электролитов. Ионы K^+ в отличие от ионов Na^+ всасываются преимущественно за счет пассивного транспорта по градиенту концентрации, поскольку концентрация ионов K^+ в клетке равна 14 мМ, а в плазме – 4 мМ.

Ионы Cl^- всасываются частично вместе с ионами Na^+ (см. выше); этому процессу способствует трансэпителиальный электрический градиент, поскольку по отношению к просвету кишечника серозная поверхность заряжена положительно. Существует интересная модель, объясняющая происхождение некоторых видов диареи *активной электрогенной секрецией* ионов Cl^-.

В верхнем отделе тонкого кишечника **бикарбонат** секретируется в просвет бруннеровыми железами в *двенадцатиперстной кишке* и за счет описанного выше механизма двойного обмена (рис. 29.35/4) в *подвздошной кишке*. В *тощей кишке* ионы HCO_3^-, напротив, всасываются. Часть ионов HCO_3^-, поступающих в кишечник с пищей и секретируемых в верхнем отделе, может превращаться в CO_2 под действием карбоангидразы. Этот процесс приводит к повышению P_{CO_2} в просвете кишечника до 300 мм рт. ст. и диффузии CO_2 в клетки. Вследствие этого в верхнем отделе тонкого кишечника направление двойного обмена противоположно тому, которое показано на рис. 29.35/4, – CO_2 переносится из просвета кишечника в клетку, а ионы HCO_3^- выходят в плазму, т. е. всасываются.

Ежедневно с молоком и молочными продуктами человек потребляет около 1 г **кальция.** В кислой среде желудка соли кальция диссоциируют и растворяются; около 40% ионов Ca^{2+} всасывается в тонком кишечнике, главным образом в верхнем его отделе. При низких концентрациях Ca^{2+} всасывание происходит путем *активного транспорта*, а при высоких концентрациях включается и механизм пассивного транспорта. Как вход ионов Ca^{2+} в клетку, так и их выход из нее – это активные процессы; в переносе участвует специфический Ca^{2+}-связывающий белок в щеточной каемке, и транспорт осуществляется через базолатеральную область мембраны энтероцита при участии насоса, активируемого Ca^{2+}-АТФазой. В регуляции всасывания ионов Ca^{2+} участвуют *паратгормон* и *(витамин D)-гормон* (1,25-дигидроксикальциферол) (с. 410).

Баланс железа в организме целиком зависит от его всасывания в кишечнике, так как специального механизма регуляции его выведения не существует.

Из 10–20 мг железа, ежедневно поступающих с пищей, всасывается только 10%. При дефиците железа его поглощение увеличивается в два и более раз. В составе гемоглобина железо поглощается легче, чем в составе растительных остатков, поскольку в последнем случае оно нередко присутствует в виде нерастворимых соединений. Всасывание железа происходит в основном в верхнем отделе тонкого кишечника, при этом оно поглощается как в *двухвалентной*, так и (несколько медленнее) в *трехвалентной форме*. Поглощение и высвобождение энтероцитами железа, как и Ca^{2+}, – это процессы *активного транспорта*. Выход Ca^{2+} из энтероцитов происходит более медленно, и именно данный процесс является лимитирующей стадией процесса поглощения железа. В сыворотке крови железо связано с транспортным белком трансферрином и в таком виде доставляется к месту его действия. Избыток железа связывается в энтероцитах с ферритином и при слущивании состарившихся клеток поступает вместе с ними в просвет кишечника и выводится.

Переваривание и всасывание углеводов

В западных странах суточный рацион человека включает 250–280 г углеводов; по калорийности это их количество эквивалентно 4,3–13,7 кДж/г. Большая часть (около 60%) углеводов в пище представлена *растительным крахмалом* – полисахаридом с мол. массой 100 000–1 000 000. Около 30% углеводов пищи составляет *сахароза*, получаемая из сахарного тростника или сахарной свеклы и используемая в виде сахара. Примерно 10% углеводов пищи составляет *лактоза*. Помимо этих двух дисахаридов в пище содержатся небольшие количества моносахаридов – *глюкозы* и *фруктозы*, а также крахмал животного происхождения – *гликоген*.

Крахмал состоит из цепей полимеризованной глюкозы. *Амилоза* (около 20% в составе крахмала) представляет собой неразветвленные цепи, в которых первый углеродный атом каждой молекулы глюкозы связан с 4-м углеродным атомом следующего остатка глюкозы (α-1,4-гликозидная связь). В амилопектине (приблизительно 80% в составе крахмала) через каждые 25 остатков глюкозы от главной цепи отходит боковая цепь, так что 6-й углеродный атом молекулы глюкозы главной цепи связан с первым углеродным атомом глюкозы в боковой цепи также α-1,4-гликозидной связью. *Гликоген* имеет сходное строение, но в нем боковые цепи отходят от каждого двенадцатого остатка глюкозы.

Ферментативный гидролиз. Присутствующая в составе слюны и панкреатического сока **α-амилаза** расщепляет α-1,4-гликозидные связи в молекуле крахмала, но не действует на β-1,4-гликозидные связи, например, в молекуле целлюлозы. Конечные продукты гидролиза под действием α-амилазы – *мальтоза*, *мальтотриоза*, а в случае разветвленных амилопектинов – *декстрины*. Оптимум pH для α-амилазы – 7,1. Амилаза слюны расщепляет до 50% крахмала в составе пищи, если та достаточно долго пережевывается и наслаивается затем на дне желудка таким образом, что фермент не может инактивироваться под действием соляной кислоты. Чрезвычайно быстрый гидролиз крахмала происходит в двенадцатиперстной кишке под действием больших количеств амилазы, секретируемой поджелудочной железой. Небольшая часть панкреатической амилазы действует, будучи связанной с поверхностью слизистой оболочки, но физиологическое значение этого мембранного переваривания относительно невелико, поскольку в просвете кишечника содержится в 10 раз больше амилазы.

Углеводы могут всасываться в кишечнике только в виде моносахаридов, поэтому продукты, образовавшиеся под действием амилазы, должны подвергаться дальнейшему гидролитическому расщеплению. Это расщепление происходит в *мембранах щеточной каемки* под действием **олигосахаридаз** – группы активных гидролитических ферментов, локализованных на поверхности, которая обращена в просвет кишечника. Концентрация олигосахаридаз наиболее высока в тощей кишке и значительно ниже – в двенадцатиперстной. α-1,6-связи в амилопектине и гликогене расщепляются **α-1,6-гликозидазой**, также локализованной в щеточной каемке. После приема больших количеств олигосахаридов в течение 2–5 дней происходит адаптация путем повышения концентрации ферментов. Активность мембраносвязанных ферментов чрезвычайно высока, поэтому лимитирующим звеном в усвоении углеводов является не их расщепление, а всасывание моносахаридов. Исключение составляет *лактоза*, гидролиз которой происходит медленнее, чем всасывание конечного продукта. Кроме того, довольно широко распространено врожденное нарушение гидролитического расщепления лактозы, которое проявляется в виде *диареи*, связанной с осмотическим действием невсосавшейся лактозы (см. с. 783).

Всасывание моносахаридов. Конечными продуктами расщепления углеводов являются *глюкоза*, *галактоза* и *фруктоза* (рис. 29.36). Альдогексозы глюкоза и галактоза всасываются путем активного транспорта, сопряженного с переносом Na^+ (с. 774), а всасывание фруктозы носит пассивный характер и происходит путем облегченной диффузии. Глюкоза и галактоза также могут всасываться путем пассивного переноса в случае очень высокой их концентрации в просвете кишечника, какая обычно создается при употреблении богатой углеводами пищи. Всасывание гексоз происходит относительно быстро, хотя и медленнее, чем гидролитическое расщепление углеводов. В отличие от крахмала

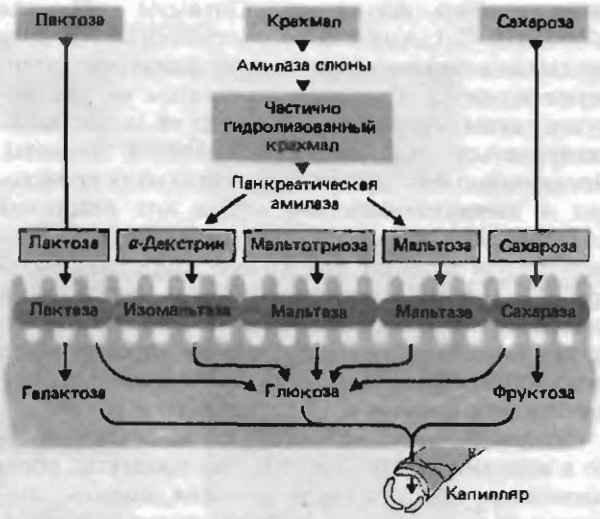

Рис. 29.36. Переваривание и всасывание углеводов. Ферментативный гидролиз ди- и олигосахаридов в щеточной каемке. Конечные продукты гидролитического расщепления углеводов панкреатическими ферментами и дисахариды, поступающие с пищей, расщепляются до моносахаридов в мембранах клеток щеточной каемки. Мономерными компонентами трех углеводов в центре рисунка служат только молекулы глюкозы (по [12])

конечные продукты его расщепления обладают осмотической активностью, но за счет их быстрого всасывания не происходит образования гипертонического раствора. Последовательность стадий гидролитического расщепления углеводов и всасывания продуктов расщепления приведена на рис. 29.36.

Переваривание и всасывание белков

Взрослые потребляют с пищей 70–90 г белков в день, а детям в расчете на 1 кг веса их требуется в 5–10 раз больше. Почти такое же количество белков поступает в просвет кишечника в составе пищеварительных соков, слущивающихся клеток и в виде белков сыворотки. При синдроме *экссудативной энтеропатии* через кишечник теряется так много белка плазмы, что его убыль не компенсируется синтезом новых белков в печени, и возникает *гипопротеинемия*.

Ферментативный гидролиз. Переваривание белков начинается в желудке, но роль этого этапа относительно невелика, поскольку **пепсином** гидролизуется не более 10–15% белков пищи. У больных, страдающих ахилией и дефицитом пепсина, белки тем не менее могут нормально перевариваться, так как в тонком кишечнике переваривание белков происходит чрезвычайно эффективно. Через 10–20 мин после приема пищи начинается образование **панкреатических пептидаз**, которое продолжается до тех пор, пока белки присутствуют в кишечнике. Часть этих ферментов выделяется с калом. Содержание химотрипсина в каловых массах может служить показателем функциональной активности поджелудочной железы.

Различные панкреатические ферменты, катализирующие гидролиз белков, атакуют белковую молекулу в разных участках (табл. 29.2). В двенадцатиперстной кишке, куда эти ферменты поступают в неактивной форме, происходит их активация *трипсином*, образующимся из *трипсиногена* под действием энтерокиназы. Ферменты, гидролизующие белки, подразделяют на **эндопептидазы** (трипсин, химотрипсин, эластаза) и **экзопептидазы** (карбопептидазы А и В). Эндопептидазы расщепляют внутренние связи в белковой молекуле с образованием олигопептидов, а экзопептидазы отщепляют аминокислоты с концов пептидной цепи. Около 30% конечных продуктов гидролиза составляют нейтральные и основные *аминокислоты* и 70% – *олигопептиды*, состоящие из 2–6 аминокислотных остатков.

В щеточной каемке и внутри энтероцитов присутствуют другие пептидазы. В цитозоле подвергается гидролизу примерно 90% олигопептидов (ди- и трипептиды), поступающих в клетку при участии специальных транспортных систем. Около 10% олигопептидов, главным образом состоящих из 4–8 аминокислотных остатков, гидролизуют ферменты, локализованные в щеточной каемке. В каждом случае итог процесса – это появление в крови воротной вены *аминокислот* как конечных продуктов гидролитического расщепления белков.

Всасывание белков, пептидов и аминокислот. Примерно 50–60% белков пищи всасывается в двенадцатиперстной кишке и около 30% – по мере прохождения химуса до подвздошной кишки, т. е. 80–90% экзогенных и эндогенных белков всасывается в тонком кишечнике. Только около 10% белков достигает толстого кишечника, где они расщепляются под действием бактерий. Небольшое количество белка выделяется с калом, но эта часть белка приходится на слущивающиеся клетки, а не на неперевареные остатки пищи.

Интактные молекулы белка поглощаются в очень небольшом количестве путем пиноцитоза (с. 751). Всасывание по этому пути не имеет значения для усвоения белков, но может играть важную роль в связи с иммунореактивностью, приводя к сенсибилизации и аллергии. *Пептиды* всасываются в виде ди- и трипептидов путем пассивного переноса или активного транспорта с участием переносчиков. Поглощение *аминокислот* происходит с помощью четырех основных групп транспортных систем: для *нейтральных*, *двухосновных* и *дикарбоновых амино-*

кислот и для *иминокислот*. К дополнительной группе относится система для *глицина*. Системы первых трех групп осуществляют перенос по механизму сопряжения с транспортом Na^+, описанному выше (с. 773); при этом всасывание кислых дикарбоновых аминокислот происходит как пассивный процесс, хотя и с участием переносчиков. За счет внутриклеточного переаминирования с участием аланина концентрация этих аминокислот в клетке сохраняется низкой. Различные аминокислоты одной группы ингибируют перенос друг друга, конкурируя за один и тот же переносчик (конкурентное ингибирование).

Переваривание и всасывание нуклеопротеинов. Нуклеопротеины гидролизуются и всасываются так же, как другие белки. Нуклеиновые кислоты – ДНК и **РНК** – гидролизуются специальными панкреатическими ферментами – *дезоксирибонуклеазой* и *рибонуклеазой* и расщепляются в щеточной каемке фосфодиэстеразами и нуклеотидазами до *нуклеотидов*. Нуклеотиды транспортируются в энтероциты при участии специальных механизмов (рис. 29.37).

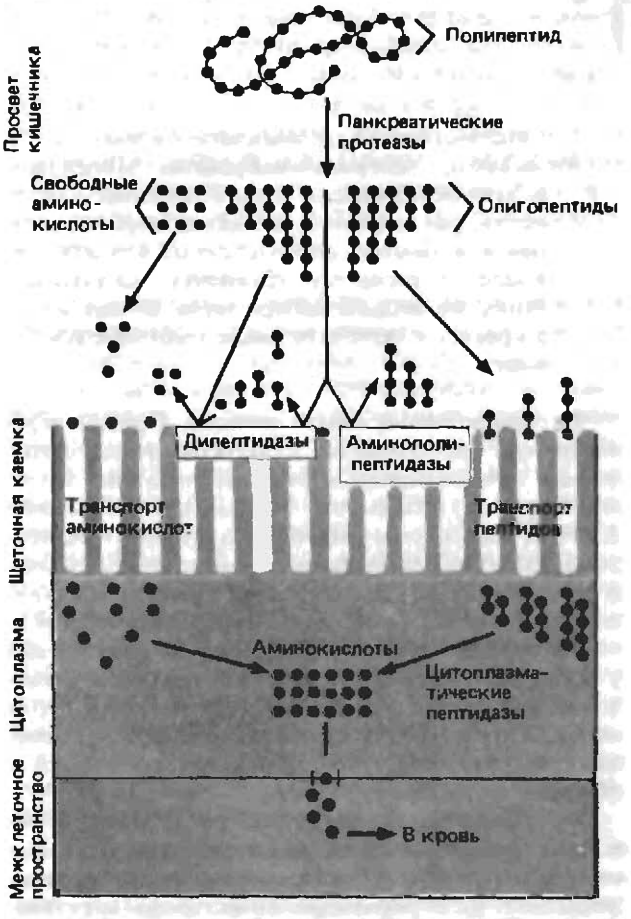

Рис. 29.37. Переваривание и всасывание белков. Просвет кишечника: расщепление полипептидов до олигопептидов, ди- и трипептидов и аминокислот. Мембраны клеток щеточной каемки: дальнейшее расщепление специфическими пептидазами и поглощение аминокислот и олигопептидов. Цитоплазма: расщепление ди- и олигопептидов цитоплазматическими пептидазами до аминокислот. Базальная мембрана: выход аминокислот из клетки в кровь

Переваривание и всасывание липидов

Человек потребляет в день около 60–100 г жиров. Примерно 90% жиров пищи – это *триглицериды*, большую часть которых составляют липиды, содержащие жирные кислоты с *длинной цепью* – из 16 (пальмитиновая кислота) или 18 (стеариновая, олеиновая, линолевая кислоты) атомов углерода. Триглицериды, содержащие жирные кислоты с *короткой* цепью (2–4 углеродных атома) или *средней цепью* (6–8 атомов), составляют лишь небольшую часть жиров пищи. Остальные 10% жиров пищи приходятся на фосфолипиды (главным образом лецитин), эфиры холестерола и жирорастворимые витамины (рис. 29.38).

Переваривание жиров. В желудке жиры образуют капельки диаметром около 100 нм. В щелочной среде тонкого кишечника при наличии белков, продуктов расщепления предшествующей порции жиров, лецитина и желчных кислот жиры образуют **эмульсию** с размером капелек около 5 нм. В тонком кишечнике жиры стимулируют *выделение* клетками слизистой *холецистокинина*, активирующего секрецию ферментов поджелудочной железы и сокращения желчного пузыря.

Липаза, секретируемая поджелудочной железой, состоит из двух компонентов – *колипазы*, образующейся в результате активации проколипазы трипсином и локализованной на границе раздела водной и липидной фаз, и *липазы*, образующей комплекс с колипазой. Липаза катализирует отщепление от триглицеридов жирных кислот в положениях 1 и 3 с образованием *2-моноглицеридов*. Количество липазы, поступающей с панкреатическим соком, так велико, что к тому моменту, когда жир достигает середины двенадцатиперстной кишки, 80% его оказывается гидролизованным. В связи с этим нарушение переваривания жиров, связанное с недостаточностью липазы, не выявляется вплоть до полного прекращения деятельности поджелудочной железы или сильного ее разрушения.

Помимо липазы поджелудочная железа секретирует и другие ферменты липидного обмена, также активируемые трипсином. К числу этих ферментов относится **фосфолипаза A_2**, которая в присутствии ионов Ca^{2+} и желчных кислот отщепляет жирную кислоту от фосфолипида *лецитина* с образованием *лизолецитина*. *Холестерол* обычно присутствует в пище в виде эфиров и высвобождается под действием *холестеролэстеразы*.

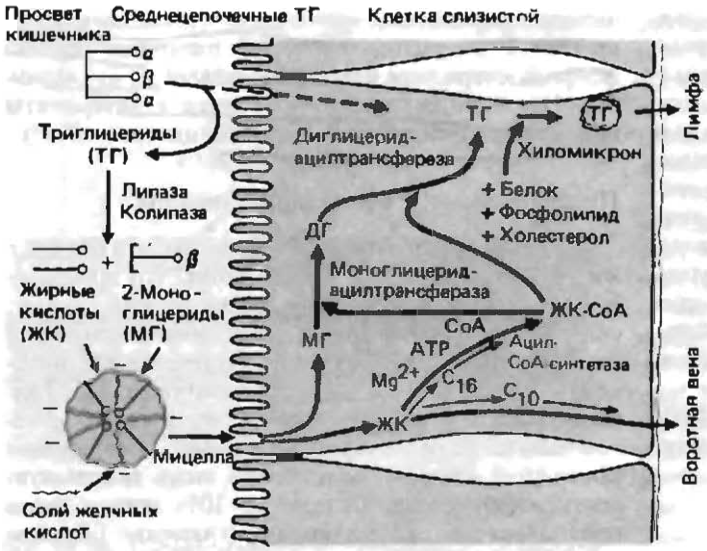

Рис. 29.38. Переваривание и всасывание липидов. В просвете кишечника триглицериды расщепляются под действием колипазы и липазы до жирных кислот и 2-моноглицеридов, которые содержатся в растворе в виде мицелл и поступают из них в энтероциты. В клетках из длинноцепочечных жирных кислот и 2-моноглицеридов ресинтезируются триглицериды, которые в виде заключенных в белковую оболочку хиломикронов выходят в лимфу. Жирные кислоты с короткими или средними цепями поглощаются и переносятся в кровь непосредственно в этой форме. МГ – моноглицериды, ДГ – диглицериды, ТГ – триглицериды, ЖК – жирные кислоты (по [27] с изменениями)

Продукты гидролиза липидов плохо растворимы в воде и могут находиться в кишечнике в растворенном виде лишь в составе *мицелл* (с. 767). Простые мицеллы, состоящие только из желчных кислот (чистые мицеллы), после внедрения в их гидрофобную сердцевину жирных кислот, моноглицеридов, фосфолипидов и холестерола превращаются в **смешанные мицеллы.** Благодаря растворимости этих мицелл в воде концентрация конечных продуктов гидролитического расщепления липидов в просвете кишечника повышается в тысячи раз. Жирные кислоты с короткими и средними цепями и содержащие их липиды довольно хорошо растворимы в воде и могут диффундировать к поверхности энтероцитов, не встраиваясь в мицеллы.

Всасывание продуктов гидролитического расщепления жиров. Жиры всасываются так эффективно, что 95% триглицеридов (но лишь 20–50% холестерола) поглощается уже из просвета двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тощей кишки. У человека при обычной диете в сутки выделяется с калом до 5–7 г жира. При безжировой диете эта величина уменьшается до 3 г/сут, а источником жира служат слущивающиеся эпителиальные клетки и бактерии.

Прежде чем попасть внутрь энтероцита, компоненты смешанных мицелл должны преодолеть три барьера:

1) *неперемешивающийся водный слой*, прилежащий к поверхности клетки, – основное препятствие для жирных кислот с длинными цепями и моноглицеридов и для выполнения мицеллами их функций;
2) *слой слизи*, покрывающий щеточную каемку; при толщине 2–4 мкм этот слой также препятствует переносу компонентов мицелл;
3) *липидную мембрану энтероцита*. Мицеллы в клетку не проникают, но их липидные компоненты растворяются в плазматической мембране и быстро диффундируют в клетку по концентрационному градиенту. Остаточное вещество мицелл может затем возвратиться в просвет и включить новые липидные компоненты.

Внутриклеточный синтез липидов. Пройдя через клеточную поверхность, продукты расщепления жиров – *моноглицериды и жирные кислоты* – транспортируются небольшим белком с мол. массой 12 000 в микросомы эндоплазматического ретикулума, где из них *вновь синтезируются триглицериды* и другие *липиды*. Вначале при участии моноглицеридтрансферазы образуются эфиры активированных жирных кислот с моноглицеридами, а затем при участии диглицеридтрансферазы к синтезированному диглицериду присоединяется еще одна жирная кислота и образуется триглицерид. Другой, менее важный путь ресинтеза триглицеридов связан с обменом глюкозы.

Фосфолипиды, как и триглицериды, могут образовываться в энтероцитах путем этерификации (примером служит образование лецитина из лизолецитина). Реэтерификация холестерола катализируется холестеролэстеразой. Кроме того, в подвздошной кишке происходит синтез холестерола de novo, поэтому тонкому кишечнику принадлежит особая роль в обмене этого липида.

Образование хиломикронов. Новообразованные триглицериды и другие липиды, прежде чем покинуть клетку, покрываются специальной оболоч-

кой, содержащей холестерол и фосфолипиды в сочетании со специфическими гликопротеинами, синтезированными в аппарате Гольджи. Состав этих сложных образований, называемых хиломикронами, приблизительно следующий: 90% – триглицериды, 7% – фосфолипиды, 2% – холестерол и 1% – белок. Диаметр хиломикронов составляет 60–75 нм в зависимости от скорости всасывания и ресинтеза жиров.

Хиломикроны накапливаются в *секреторных везикулах*; последние сливаются с боковой мембраной клетки, и через образующееся при этом отверстие хиломикроны выходят в межклеточное пространство, откуда по *центральному лимфатическому* и *грудному протокам* поступают в кровь. После приема жирной пищи содержание хиломикронов в плазме повышается так сильно, что она становится по цвету молочно-белой (*алиментарная гиперлипемия*). Известно врожденное заболевание – А-β-липопротеинемия, – связанное с нарушением высвобождения хиломикронов из клеток. При этом заболевании поглощенный жир не выводится из клетки и остается в ней. Помимо хиломикронов в энтероцитах образуются *липопротеины очень низкой плотности*, которые также высвобождаются в лимфатические сосуды.

Триглицериды, содержащие короткоцепочечные и среднецепочечные жирные кислоты. В отличие от триглицеридов, содержащих жирные кислоты с длинной цепью, до 30% триглицеридов, содержащих жирные кислоты с короткими и средними цепями, захватываются клетками в *интактном виде*. Внутри клетки жирные кислоты отщепляются под действием эстераз и вместе с жирными кислотами, поступившими в энтероциты в свободном виде, диффундируют из клеток и поступают через *капилляры* в воротную вену. Существование этого механизма, значительно более простого, чем механизм транспорта триглицеридов, содержащих жирные кислоты с длинными цепями, используют при лечении больных с нарушениями переваривания или всасывания липидов – путем замены в диете триглицеридов с длинноцепочечными жирными кислотами на триглицериды со среднецепочечными жирными кислотами.

Патофизиологические аспекты. Всасывание жиров в тонком кишечнике может быть нарушено в связи с дефектами механизмов расщепления жиров (**непереваримость**) или поглощения клетками продуктов расщепления (**мальабсорбция**). Термин **неусвояемость** подразумевает оба вида расстройств. Часто причиной непереваримости служит *нарушение функции поджелудочной железы*, а типичным синдромом мальабсорбции – *«брюшная болезнь»*, при которой вершины ворсинок тонкого кишечника разрушаются вследствие *гиперчувствительности к клейковине*. Симптоматика при обоих видах расстройств одинакова – потеря в весе, авитаминоз, понос и жирный стул. Дифференциальная диагностика проводится путем проб на экзокринную функцию поджелудочной железы, различных видов обследования (рентгенологического, эндоскопического) и биопсии.

29.7. Толстый кишечник

В толстом кишечнике химус перемешивается под действием непропульсивной перистальтики, концентрируется в результате обратного всасывания воды и подвергается дальнейшему расщеплению под действием бактерий. Непереваренные остатки пищи под действием пропульсивной перистальтики продвигаются в виде каловых масс по направлению к прямой кишке.

Функциональная анатомия

Толстый кишечник человека имеет в длину 120–150 см; его диаметр составляет 6–9 см в области слепой кишки и уменьшается в дистальных отделах. Разные отделы толстого кишечника выполняют специальные функции. В слепой кишке, где химус еще имеет жидкую консистенцию, преобладает бактериальное расщепление и всасывание воды. Эти процессы продолжаются в *восходящей, поперечной* и *нисходящей кишках*. Продвигаясь по ним, содержимое кишечника приобретает все более плотную консистенцию. *Сигмовидная* и *прямая кишки* служат главным образом резервуарами. Толстый кишечник ограничен двумя сфинктерами – *илеоцекальной* (баугиниевой) *заслонкой* на проксимальном конце и *анальным сфинктером* на дистальном. Последний состоит из внутреннего кольца гладких мышц и наружного кольца поперечнополосатых мышц.

В проксимальном отделе толстого кишечника продольный слой мышц состоит из трех полос (*тений*) по 0,8 см шириной. Благодаря тонусу этих мышц и локальным сокращениям циркулярных мышц в толстом кишечнике образуются серии вздутий (*гаустр*) и перетяжек. Начиная с сигмовидной кишки, продольные мышцы опять покрывают поверхность кишечника сплошным слоем и, соединяясь в дистальном отделе, переходят в мышечную оболочку прямой кишки. В *слизистой оболочке толстого кишечника* отсутствуют ворсинки, подобные ворсинкам тонкого кишечника, но имеются *микроворсинки*. Слизистая оболочка образует крипты глубиной 0,7 мм, выстланные эпителиальными клетками, многочисленными слизистыми клетками и небольшим числом эндокринных клеток. Клетки мигрируют со дна крипты к ее вершине и здесь слущиваются. Весь процесс занимает 5–7 дней, т.е. несколько больше, чем в тонком кишечнике. Собственная пластинка обильно снабжена *лимфоидной тканью* и *плазматическими клетками*, особенно в области аппендикса, где она получила название

«кишечных миндалин». Обилие лимфоидной ткани в кишечнике имеет большое значение в связи с присутствием здесь большой популяции бактерий. Иммунокомпетентные клетки секретируют преимущественно иммуноглобулин IgA (см. также с. 744).

Моторика толстого кишечника

Регуляция. Характер и частота сокращений толстого кишечника определяются 1) *изменениями потенциала гладкомышечных клеток*, т. е. медленными волнами, связанными с их потенциалами действия, и 2) модулирующим воздействием *вегетативной нервной системы* и *желудочно-кишечных полипептидов*. **Парасимпатические импульсы** активируют сокращения толстого кишечника. Это связано с тем, что ацетилхолин вызывает деполяризацию мембран мышечных клеток и при достижении пороговой величины потенциала действия возникают медленные волны. Симпатическая стимуляция и норадреналин, напротив, вызывают гиперполяризацию, приводящую к расслаблению мышц.

Посредством этих эффектов вегетативной нервной системы на моторику толстого кишечника может влиять центральная нервная система. Это влияние можно продемонстрировать, подвергая субъекта *«стрессовому интервью»* и одновременно измеряя с помощью чувствительного баллона давление в толстой кишке. Когда разговор вызывает агрессивную реакцию, враждебность и напряжение, давление в кишке повышается. Депрессия, страх, печаль, напротив, вызывают снижение давления.

На моторику толстого кишечника могут также влиять **желудочно-кишечные полипептиды,** которые либо усиливают (*гастрин* и *холецистокинин*), либо угнетают ее (*секретин, глюкагон*). *Частота медленных волн* варьирует в толстом кишечнике сильнее, чем в тонком, но при этом не существует градиента в проксимально-дистальном направлении. На протяжении восходящего и нисходящего отделов толстой кишки средняя частота волн составляет 6/мин; в слепой и сигмовидной кишке она меньше, а в прямой кишке больше (17/мин). Нейроны межмышечного нервного сплетения оказывают угнетающее действие на пейсмекеры гладкомышечных клеток, и его отсутствие может приводить к сильным нарушениям, как в случае *болезни Гиршпрунга*. При этом врожденном заболевании в определенном участке толстого кишечника отсутствует нервное сплетение и участок находится в состоянии постоянного тонического сокращения (см. с. 743). Эвакуация содержимого кишки задерживается, поэтому выше этого участка скапливаются каловые массы, в результате чего толстый кишечник сильно растягивается. Это состояние называется *мегаколоном*.

Наряду с ингибирующими нейронами межмышечное нервное сплетение содержит стимулирующее холинергические и пептидергические нервные волокна, медиаторами в которых служат вещество Р, энкефалин и соматостатин.

Виды сократительной активности. При обычной для жителей развитых стран диете с низким содержанием в пище грубоволокнистых веществ *время продвижения химуса* от илеоцекальной заслонки до прямой кишки составляет 2–3 сут. Частички пищи, находящиеся в центре химуса, могут проходить через толстый кишечник за более короткое время. Время прохождения, равное 2–3 сут, было установлено экспериментальным путем. Обследуемому давали вместе с пищей мелкие частицы контрольного вещества (маркера) и фиксировали время, необходимое для того, чтобы 80% маркера вышло с калом. При увеличении содержания в пище грубоволокнистых компонентов время эвакуации может сокращаться при одновременном увеличении массы кала. У сельских жителей Африки, потребляющих много волокнистых веществ, среднее время эвакуации из толстого кишечника составляет 36 ч, а масса кала – 480 г, тогда как у жителей европейских городов соответствующие величины составляют 72 ч и 110 г. Большая продолжительность эвакуации из толстого кишечника свидетельствует о том, что его моторика является в основном *непропульсивной*. Сокращения циркулярных мышц не имеют упорядоченного поступательного характера; они могут наблюдаться одновременно в нескольких местах и служат скорее для перемешивания содержимого кишечника, чем для его продвижения. При последовательном сокращении циркулярных мышц двух соседних гаустр содержимое кишечника продвигается приблизительно на 10 см, но при этом движение может происходить как в проксимальном, так и в дистальном направлениях. В таком сокращении могут иногда участвовать более двух сегментов. На простые гаустральные сокращения приходится более 90% всей моторики толстого кишечника.

Изредка возникает истинная *перистальтическая волна*, при которой сокращению предшествует расслабление; тогда содержимое кишечника продвигается приблизительно на 20 см, причем продвижение может происходить как в дистальном, так и в проксимальном направлении. Несколько раз в день наблюдаются *сильные сокращения – «перистальтические броски»*, получившие название феномена Холцкнехта по имени впервые описавшего их рентгенолога. При этих сокращениях содержимое кишечника продвигается сразу на большое расстояние, перемещаясь из поперечной кишки в сигмовидную.

Все упомянутые выше виды моторики могут *усиливаться после приема пищи*. На моторную функцию кишечника влияют энергетический потенциал и состав пищи, тогда как ее объем и pH не имеют значения. Калорийная пища с высоким содержанием

жиров усиливает моторику, а углеводы и белки на нее не влияют. Усиление моторики начинается уже через 10 мин после приема пищи, поэтому эффект называют *желудочно-кишечным рефлексом*. Он предположительно включает *холинергическую стимуляцию*, поскольку подавляется антагонистами ацетилхолина. По-видимому, в данном случае ацетилхолин действует, вызывая высвобождение гастрина и холецистокинина.

Патофизиологические аспекты. Нарушения моторики толстого кишечника приводят к **запорам** или **поносам**. Как следует из предшествующего обсуждения, широко распространенное мнение о том, что усиление моторики толстого кишечника вызывает только поносы, ошибочно. Может наблюдаться противоположная картина, а именно что *интенсификация непропульсивных сокращений приводит к запорам*. Примером могут служить спастические запоры, которые часто сопровождают общее функциональное расстройство, называемое «синдромом раздраженной толстой кишки». И наоборот, *ослабление сократительной активности толстого кишечника может вызывать понос* в связи с отсутствием резистентности, обусловленной в норме локальными сегментарными сокращениями. С другой стороны, известны заболевания толстого кишечника (например, язвенный колит, хроническое воспаление толстого кишечника), при которых поносы связаны с более частыми массированными пропульсивными сокращениями.

Переваривание и всасывание

Во время продвижения по толстому кишечнику жидкий химус превращается в плотные каловые массы в результате деятельности бактерий и всасывания воды.

Всасывание электролитов и воды. За день в слепую кишку вместе с химусом поступает 1–1,5 л жидкости. Около 90% этого объема всасывается в толстом кишечнике и только около 100 мл выделяется с калом (рис. 29.33, с. 773). При постепенном поступлении жидкости может всосаться значительно больше воды (до 5 л), и только после превышения этого объема (например, в результате секреторных процессов в тонком кишечнике; с. 752 и 772) наблюдается «диарея переполнения».

Электролиты и вода всасываются в толстой кишке чрезвычайно эффективно даже против очень высокого осмотического градиента. Это объясняется *относительной плотностью* эпителия толстого кишечника. Размер пор плотных контактов в эпителии толстого кишечника составляет 0,23 нм (с. 750). Из-за высокого сопротивления мембраны вода поступает в межклеточное пространство довольно медленно. Плотные контакты препятствуют обратному движению воды в просвет кишечника, поэтому в толстом кишечнике поглощение ионов Na^+ может продолжаться даже тогда, когда содержимое кишечника становится гипотоническим, до концентрации Na^+ 30 мМ (с. 752). Плотность эпителия сочетается в толстом кишечнике с высокой разностью потенциалов, создаваемой электрогенным транспортом Na^+; у человека разность потенциалов составляет 30–40 мВ в толстой кишке и только 2–4 мВ в тощей кишке.

Вдоль самого толстого кишечника существует градиент «плотности» эпителия. В *слепой кишке* эпителий наименее плотный и всасывает воду из жидкого химуса быстрее и в большем объеме, а в *прямой кишке* эпителий имеет наибольшую плотность и может всасывать ионы Na^+ даже из относительно плотного по консистенции содержимого кишечника, вследствие чего каловые массы гипотоничны по отношению к плазме.

Ионы Na^+ поступают в клетки путем простой диффузии за счет большого градиента концентраций (130 ммоль/л) и разности потенциалов (– 30 мВ) (рис. 29.39). Выведение Na^+ из клеток осуществляется в базолатеральной области клеточной мембраны *насосом*, активируемым (Na^+-K^+)-АТФазой.

Ионы K^+ *выходят* по электрохимическому градиенту из межклеточного пространства в просвет кишечника через относительно проницаемые для них плотные контакты. Несмотря на высокую концентрацию ионов K^+ в клетке (около 80 мМ), лишь небольшая их часть диффундирует в просвет кишечника непосредственно через клеточную мембрану. Различие в механизмах транспорта ионов Na^+ и K^+ отражается на их соотношении в каловых массах. Ежедневно в толстый кишечник поступает 5–10 ммоль K^+, а выводится с каловыми массами 10–15 ммоль, при этом концентрация в последних

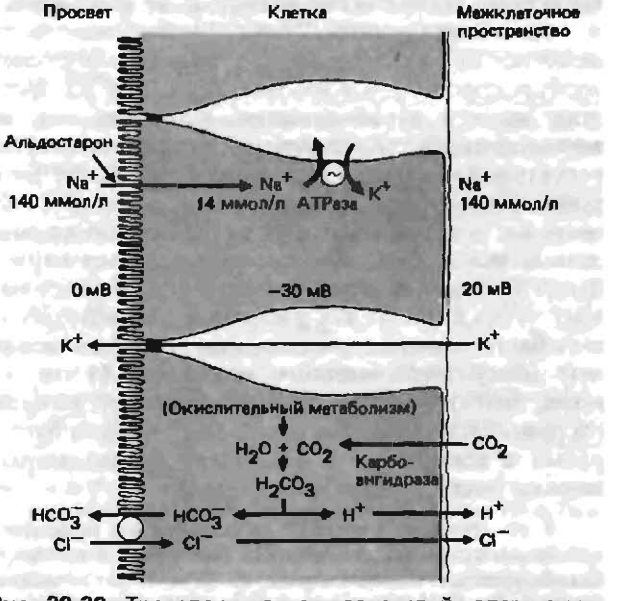

Рис. 29.39. Транспорт ионов в слизистой толстого кишечника. *Вверху*: активное поглощение Na^+ (стимулируется альдостероном) и пассивная диффузия K^+ в противоположном направлении. *Внизу*: обмен ионов HCO_3^- и Cl^- (по [1])

K^+ составляет примерно 90 ммоль/л. С другой стороны, в слепую кишку поступает 150 ммоль Na^+, и его концентрация здесь составляет 130 ммоль/л, а экскретируется только 2–4 ммоль ионов Na^+, и концентрация их в каловых массах составляет лишь 40 ммоль/л.

Поглощение Na^+ и выделение K^+ возрастают под действием *минералокортикоидов*, когда концентрация последних в плазме повышается в физиологических пределах (как это имеет место при потере натрия), и *глюкокортикоидов*, вводимых в фармакологических количествах при лечении хронических воспалительных процессов. Эти гормоны стимулируют (Na^+-K^+)-АТРазу, а альдостерон, кроме того, повышает проницаемость апикальной области клеточной мембраны для Na^+.

Хлорид и бикарбонат также активно всасываются в толстом кишечнике. Ежедневно в толстый кишечник поступает около 60 ммоль ионов Cl^-, и его концентрация здесь составляет около 60 мМ, но с калом выводится только около 2 ммоль ионов Cl^-, а концентрация их в кале не превышает 15 мМ. Низкая конечная концентрация ионов Cl^- позволяет предположить, что существует их *активный транспорт* против высокого химического градиента. Поглощение Cl^- сопряжено с выделением HCO_3^- в обменной системе (рис. 29.39). Благодаря накоплению ионов HCO_3^- в просвете кишечника каловые массы имеют слабощелочную реакцию.

Переваривание и всасывание органических компонентов пищи

Помимо воды и ионов в толстый кишечник поступают органические вещества, не всосавшиеся в тонком кишечнике. Только небольшая часть веществ, не всосавшихся в тонком кишечнике, вообще способна всасываться. Большая же часть этих веществ не всасывается, поскольку они не перевариваются. К таким веществам относятся растительные волокна и другие растительные компоненты – *целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины* и *лигнины*, т. е. углеводы, которые не расщепляются амилазами человека. Они могут расщепляться кишечными **бактериями,** но у человека это расщепление идет не так активно, как у жвачных, получающих за счет бактериального расщепления углеводов основную массу энергетического материала. И тем не менее около 40–50% грубоволокнистых веществ расщепляется в толстом кишечнике человека бактериями и всасывается в форме короткоцепочечных жирных кислот.

В то время как верхний отдел тонкого кишечника практически стерилен, численность бактерий вдоль кишечника возрастает. Особенно резко (в 10^4–10^5 раз) увеличивается популяция бактерий за пределами илеоцекальной заслонки, где она составляет 10^{11}–10^{12} против 10^6/мл химуса в подвздошной кишке. Большая часть бактерий толстого кишечника – строгие анаэробы *Bifidus* и *Bacteroides* (грамположительные и грамотрицательные бактерии, не образующие спор). Аэробные бактерии – *E. coli*, энтерококки и лактобактерии составляют менее 1% от общего числа бактерий толстого кишечника. В толстом кишечнике присутствует более 400 видов бактерий, составляющих 30–50% (по другим расчетам 75%) сухого вещества каловых масс [42].

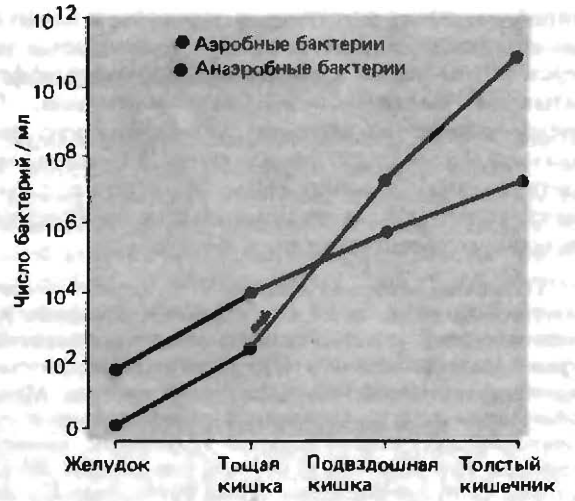

Рис. 29.40. Популяция бактерий желудочно-кишечного тракта. В желудке и тощей кишке преобладает аэробная флора ротовой полости. При переходе из подвздошной кишки в слепую происходит заметное увеличение популяции, особенно численности анаэробных бактерий (обратите внимание на логарифмический характер оси ординат) (по [2])

Анаэробные бактерии расщепляют растительные волокна до *жирных кислот*, состоящих из 2–4 углеродных атомов (уксусной, масляной и пропионовой). Эти кислоты дают 50% анионов, присутствующих в толстом кишечнике. Большая часть анионов нейтрализуется бикарбонатом.

Хотя белки, углеводы, жирные кислоты с длинной цепью и глицериды в толстом кишечнике не всасываются, жирные кислоты с короткой цепью всасываются путем пассивной неионной диффузии. Источником жирных кислот с длинной цепью служат непереваренные или невсосавшиеся жиры пищи, и их количество увеличивается при нарушении переваривания или всасывания жиров в тонком кишечнике. Эти жиры могут также расщепляться бактериальными липазами, и около 25% образующихся при этом жирных кислот с длинной цепью подвергается гидроксилированию под действием бактерий. Гидроксилированные жирные кислоты вызывают понос подобно рицинолевой кислоте – активному компоненту касторового масла.

Дефекация и диарея

Поступление каловых масс в прямую кишку вызывает рефлекторный акт дефекации (с. 361). У жителей западных стран нормальная *частота актов дефекации* колеблется от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю. Частота актов дефекации сильно зависит от состояния толстого кишечника, и в первую

очередь от его моторики и содержания воды в каловых массах. Поскольку *диарея* наблюдается при увеличении содержания воды в кишечнике до 200–300 мл, ее может вызвать уже небольшое нарушение всасывания воды в толстом кишечнике.

Патофизиологические аспекты. При дефиците *лактазы* в тонком кишечнике (интолерантности к молоку) лактоза не расщепляется и в большом количестве поступает в толстый кишечник. Некоторая часть лактозы расщепляется в толстом кишечнике бактериями, но оставшегося количества достаточно для того, чтобы вызвать приток воды и понос, поскольку лактоза обладает большой осмотической активностью. Тот же эффект лежит в основе послабляющего действия таких плохо поглощающихся ионов, как ионы магния или сульфата. Все это примеры *осмотической диареи.*

Другие группы слабительных действуют за счет превращения плотных контактов в *«протекающие» контакты* и изменения таким образом всасывающих свойств эпителия толстого кишечника. Слизистая толстого кишечника напоминает в этих случаях слизистую тонкого кишечника, так как неспособна поддерживать высокие градиенты, необходимые для задержки ионов Na^+ и воды. К таким веществам относятся *гидроксилированные жирные кислоты*, в том числе рициновая кислота, *желчные кислоты*, не подвергшиеся всасыванию в тонком кишечнике и достигшие толстого кишечника в достаточно высокой концентрации (хологенная диарея), а также дифенольные слабительные типа бисакодила. Некоторые из этих слабительных подавляют также транспорт ионов Na^+ за счет угнетения (Na^+-K^+)-АТФазы.

29.8. Литература

Учебники и руководства

1. Clinical gastrointestinal physiology, *Granger D. N., Barrowman J. A., Kvietys P. R.*, eds. W. B. Saunders Philadelphia, 1985.
2. Colon, structure and function. *L. Bustos-Fernandes* ed. Plenum Medical Book Comp. New York, 1983.
3. Digestion and the structure and function of the gut. *Magee D. F., Dalley A. F.*, eds. Karger Basel, 1986.
4. *Dünndarm A.* Handbuch Innere Medizin, 5. Aufl. Bd. 3, Verdauungsorgane Teil 3, A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Berlin, 1983.
5. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Sleisenger M. H., Fordtran J. S.*, eds. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
6. Gastrointestinal pathophysiology, *Brooks F. P.*, ed. Oxford Univ. Press, New York, 1974.
7. Gastrointestinale Physiologie. *Konturek S. J., Classen M.*, eds. G. Witzstock Baden-Baden, 1976.
8. Handbook of Physiology. Section 6: Alimentary Canal. Vol. 1–5. Code C. ed. Am Physiol. Soc. Washington, 1968.
9. Intestinal absorption and secretion. *Scadhauge E., Heintze K.*, eds. MTP Press Lim. Lancester, 1984.
10. Medical physiology. *Mountcastle V. B.*, ed. C. V. Mosby Co. St. Louis, 1980.
11. Physiology of the digestive tract. *Davenport H. W.*, 5th edition. Year Book Med. Publ. Chicago, 1982.
12. Physiology of the gastrointestinal tract. *Johnson L. R.*, ed. Raven Press, New York, 1981.
13. Undergraduate teaching project in gastroenterology and liver disease. American Gastroenterological Association Timonium. Milner-Fernwick, 1. N. C., 1976.
14. Taschenatlas der Physiologie. *Silbernagl S., Despopulos A.* Thieme Stuttgart, 1979.
15. The large intestine. *Wrong O. M., Edmonds C. J., Chadwick V. S.*, eds. MTP Press Lim. Lancester, 1981.

Оригинальные статьи и обзоры

16. *Anderson D. J.*, Mastication. In: Handbook of Physiology, Section 6. Alimentary canal. Vol. 4, Motility. Code C ed. Washington. Am. Physiol. Soc., 1968, pp. 1811–1820.
17. *Claude P., Goodenough D. A.* Fracture faces of zonula occludentes from "tight" and "leaky" epithelia. J. Cell. Biol., **58**, 390–400 (1973).
18. *Eckhardt R., Meyer zum Büschenfelde K. H.* Immunologie des Dünndarms. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl. Bd. 3; Verdauungsorgane. Teil 3 A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Verlag, 1983, S. 73–104.
19. *Elsenhans B., Caspary W. F.* Resorption von Kohlenhydraten. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane, Teil 3 A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 139–156.
20. *Elsenhans B., Caspary W. F.* Resorption von Eiweiss. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane, Teil 3 A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 157–178.
21. *Fellenius E., Berghlind T., Sachs G., Olbe L., Elander B. Sjöstrand S. E., Wallmark B.* Substituted benzimidazoles inhibit acid secretion by blocking (Na^+-K^+)-ATPase, Nature, **290**, 159–161 (1981).
22. *Fordtran J. S., Locklear T. W.* Ionic constituents and osmolality of gastric and small intestinal fluids after eating. Am. J. Dig. Dis., **11**, 503–521 (1966).
23. *Forth W.* Intestinale Resorbtion von Eisen und chemisch verwandten Metallen. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl. Bd. 3; Verdauungsorgane, Teil 3 A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 267–297.
24. *Frömter E., Diamond J.* Route of passive ion-permeation in epithelia. Nature, **235**, 9–13 (1972).
25. *Fromm H., Bazzoli F.* Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäure. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane Teil 3 A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 352–372.
26. *Gangl A.* Resorption von Triglyceriden und fettlöslichen Vitaminen (ausser Vitamin D). In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane Teil 3 A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Berlin 1983, S. 179–215.
27. *Gray G. M.* Mechanisms of digestion and absorption of food. In: Gastrointestinal disease. 2nd ed. *Sleisenger M. H., Fortran S. J.*, eds. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1983.
28. *Hentschel E.* Cimetidin. In: Ulcustherapie. *Blum A. L., Sievert J. R.*, eds. Springer Berlin, 1982, S. 225–253.
29. *Hofmann A. F.* The enterohepatic circulation of bile acids in health and disease. In: Gastrointestinal disease. *Sleisenger M. H., Fordtran J. S.*, eds. W. B. Saunders, Philadelphia, 1983. p. 115–132.
30. *Ito S.* Functional gastric morphology. In: Physiology of the gastrointestinal tract. *Johnson L. R.*, ed. Raven Press New York, 1981, p. 517–550.
31. *Kreijs G. J.* Wasser- und Elektrolyttransport des Dünndarms. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane, Teil 3 A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 434–463.
32. *Lembcke B., Caspary W. F.* Intestinale Gasproduction. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane Teil 3 A. *Caspary W. F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 521–541.

33. *Levitt M.D., Bond J.H., Levitt D.G.* Gastrointestinal gas. In: Physiology of the gastrointestinal tract. *Johnson L.R.*, ed. Raven Press, New York, 1981, p. 1301–1316.
34. *Nell G.* Resorption von Gallensäuren. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd; Verdauungsorgane Teil 3 A. *Caspary W.F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 337–349.
35. *Peerenboom H.* Resorption von Kalzium, Magnesium und Phosphat und ihre Regulation. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane Teil 3 A. *Caspary W.F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 233–266.
36. *Polak J.M., Bloom S.R., Sullivan S.N., Frazer P., Pearse A.G.E.* Enkephaline-like immuno reactivity in the human gastrointestinal tract. Lancet **1**, 972–974, 1977.
37. *Rumberger E.* Physiologie des Colons. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane Teil 4, *Müller-Wieland K.*, ed. Springer Berlin, 1982.
38. *Rummel W.* Biologische Membranfunktion. Wirkungen von Gallen-säuren und Laxantien auf den mukosalen Transfer. Cat. Med. Wiss., **32**, 233–250 (1976).
39. *Ruppin H.* Motilität des Dünndarms. In: Handbuch Innere Medizin 5. Aufl., Bd. 3; Verdauungsorgane Teil 3 A. *Caspary W.F.*, ed. Springer Berlin, 1983, S. 464–487.
40. *Schiller L.R.* Motor function of the stomach. In: Gastrointestinal disease. *Sleisenger M.H., Fordtran J.S.*, eds. W.B. Saunders Philadelphia, 1983, p. 521–541.
41. *Schultz S.G.* Some properties and consequencies of low-resistance paracellular pathway across the small intestine: the advantage of being "leaky". In: Intestinal permeation. *Kramer M., Lauterbach F.*, eds. Amsterdam. Excerpta medica, 1977, pp. 321–392.
42. *Stephen A.M., Cummings J.H.* The microbial contribution to human faecal mass. J. Med. Microbiol., **13**, 45–66 (1980).
43. *Thaysen J.H., Thorn N.A., Schwartz I.L.* Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide in human parotid saliva. Am. J. Physiol., **178**, 155–159 (1954).
44. *Trier J.S., Madara J.L.* Functional morphology of the mucosa of the small intestine. In: Physiology of the gastrointestinal tract. *Johnson L.R.*, ed. Raven Press New York, 1981, p. 925–962.
45. *Weisbrod N.W.* Pattern of intestinal motility. Annual Rev. Physiol, **43**, 33–51 (1981).

Глава 30
ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

П. Детьен

30.1. Принципы работы почек

Роль почек. Почки поддерживают *постоянство состава и объема* **внеклеточной жидкости**, омывающей клетки, обеспечивая тем самым оптимальные условия жизнедеятельность последних. Они выводят из организма избыток воды или растворенных в ней веществ. И напротив, при дефиците воды и/или электролитов начинают действовать процессы, направленные на уменьшение дальнейшей их потери без нарушения экскреции конечных продуктов обмена.

Функциональные единицы почки. В каждой почке содержится около 1,2 млн. **нефронов** (рис. 30.1). Отдельный нефрон состоит из клубочка с боуменовой капсулой, проксимального извитого канальца, петли Генле и дистального извитого канальца. Дистальные извитые канальцы нескольких нефронов открываются в собирательную трубочку.

Каждый нефрон представляет собой функциональную единицу, способную самостоятельно обеспечивать специфические виды транспорта. Однако определенные функции почек могут осуществляться только при совместной деятельности всех нефронов – например, концентрирование мочи. При инактивации значительного их количества почка утрачивает эту способность даже при нормальной работе оставшихся нефронов.

Основные механизмы функционирования почки. В основе работы почки лежат два главных принципа: отделение больших количеств внеклеточной жидкости от остальной ее части путем **ультрафильтрации** в клубочках и **транспорт** воды с растворенными в ней веществами через эпителиальные клетки канальцев. По способности выполнять эти функции почки превзошли в процессе эволюции все остальные органы тела. Скорость фильтрации на единицу поверхности в клубочковых капиллярах может быть в 10 раз выше, чем в капиллярах мышц. Транспорт в канальцах (особенно – в проксимальном извитом) – это также своего рода чудо экономичности и эффективности.

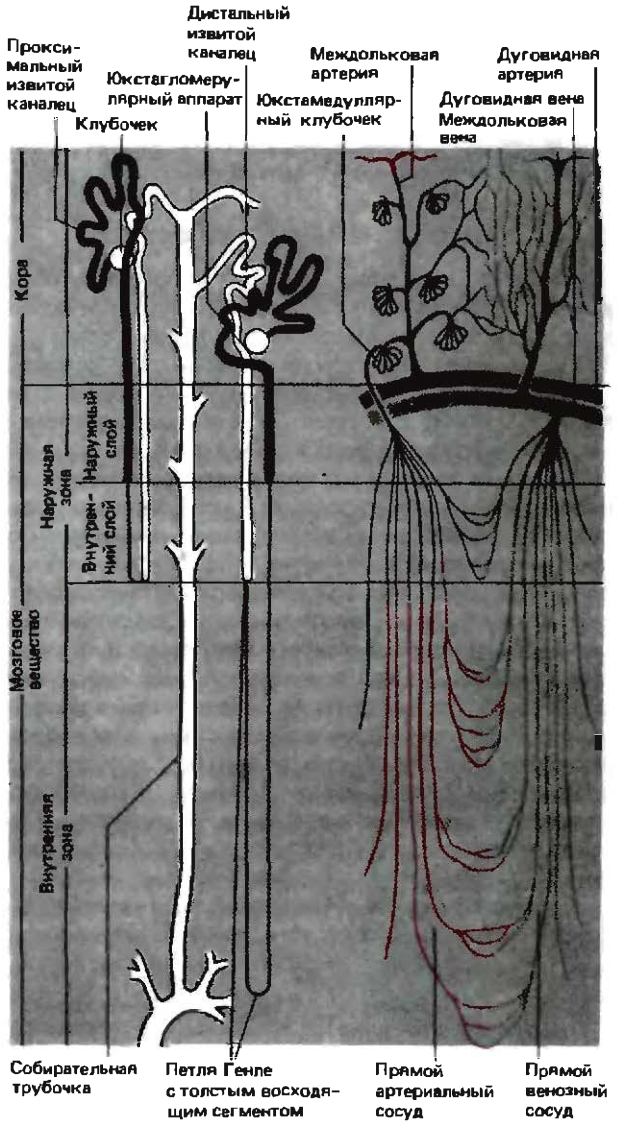

Рис. 30.1. Схема строения и кровоснабжения нефронов. *Слева* изображены корковый и юкстамедуллярный нефроны (по [19, 37] с изменениями)

Весь объем внеклеточной жидкости, составляющий у взрослого человека не менее 17 л (см. рис. 31.1), проходит через почки с кровотоком около 50 раз в сутки. Пятая его часть непрерывно *отфильтровывается в клубочках* и поступает в канальцы. Их клетками все вещества, которые еще могут быть использованы организмом (вода, электролиты, витамины, аминокислоты, глюкоза и т. д.), *реабсорбируются*, тогда как «бесполезные» конечные продукты обмена, а также избыток воды и электролитов, поступивший с пищей, остаются в просвете канальцев и выводятся с мочой. Излишек некоторых веществ (например, ионов K^+ или H^+) особенно опасен для существующего в организме хрупкого равновесия. Для быстрого и эффективного их удаления в почках помимо фильтрации существует иной механизм: клетки канальцев извлекают эти вещества непосредственно из крови путем *секреции*, а затем выводят с мочой.

30.2. Кровоток в почках

Скорость кровотока. Высокая скорость клубочковой фильтрации обусловлена интенсивным почечным кровотоком. Масса обеих почек составляет 300 г, т. е. всего 0.4% средней массы тела человека (70 кг). В то же время через них проходит 1,2 л крови в минуту, т. е. около 25% общего сердечного выброса, составляющего в покое 5 л/мин.

Однако кровоток в разных частях почек неодинаков. Как видно на рис. 30.2, его максимальная скорость приходится на *корковое вещество* – область, содержащую клубочки и проксимальные извитые канальцы, т. е. основные структуры, осуществляющие обмен с внеклеточной жидкостью. На *мозговое вещество* почек с его наружным и внутренним (сосочек) слоями приходится лишь небольшая часть общего кровотока, но объем крови в расчете на 1 г ткани здесь так же велик, как в корковом веществе. По-видимому, это связано с особым распределением сопротивления сосудов, ускоряющим кровоток в корковом веществе и ограничивающим его в мозговом.

Строение кровеносной системы. Кровоснабжение почек уникально в том смысле, что устроено по принципу *двух последовательных систем сосудов с регулируемым сопротивлением и капилляров*. Отходящая от аорты почечная артерия разветвляется вблизи ворот почки на две или более междолевые артерии. Они дают начало дуговым артериям, идущим по границе между корковым и мозговым веществом. От этих артерий в корковое вещество отходят междольковые артерии (рис. 30.1), разветвляющиеся на **приносящие артериолы** с регулируемым сопротивлением. Те в свою очередь разделяются на плотный пучок **капилляров почечных клубочков.** Из них кровь оттекает по **выносящим артериолам** с регулируемым сопротивлением, которые открываются во вторую, **околоканальцевую, капиллярную сеть**, окружающую извитые канальцы коркового вещества.

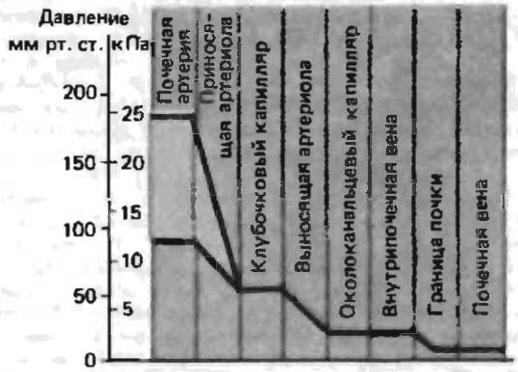

Рис. 30.3. Падение гидростатического давления на участке от почечной артерии до почечной вены. В зоне саморегуляции (*красный цвет*) за счет сопротивления приносящих артериол давление в клубочковых капиллярах остается постоянным

Сопротивление почечному кровотоку. В условиях нормального артериального давления его среднее падение в приносящих артериолах, т. е. на участке от почечной артерии до клубочковых капилляров, относительно невелико (рис. 30.3). В результате гидростатическое давление в этих капиллярах выше, чем в любой другой капиллярной сети тела; именно оно служит движущей силой интенсивной клубочковой фильтрации. *Сопротивление* выносящих артериол по крайней мере такое же, как у приносящих.

	Процент веса почки	Процент кровотока	Объем крови, мл/г ткани	Скорость кровотока, мл/г·мин
Корковое вещество	70	92	0,2	5,3
Наружная зона мозгового вещества	20	7	0,2	1,4
Сосочек	10	1	0,2	0,4

Рис. 30.2. Распределение почечного кровотока

Это обеспечивает падение давления, достаточное для выравнивания его гидростатической составляющей в околоканальцевом капиллярном сплетении и в проксимальном извитом канальце. В результате жидкость из него может легко реабсорбироваться и удаляться.

Роль сопротивления *приносящей артериолы* при нормальном артериальном давлении невелика, но при повышении последнего становится очевидной. Когда артериальное давление поднимается примерно до 200 мм рт. ст., пропорционально возрастает сопротивление приносящих артериол и предшествующих им междольковых артерий, поэтому давление в клубочковых капиллярах практически не меняется. Поскольку *фильтрационное давление остается постоянным*, скорость фильтрации внеклеточной жидкости также практически не меняется. Следовательно, механизмы, регулирующие ее выведение, не могут быть перегружены.

Саморегуляция. Механизм, обеспечивающий при колебаниях артериального давления постоянство почечного кровотока за счет изменения сопротивления приносящих артериол, называется саморегуляцией (рис. 30.4). Такой же эффективный механизм контролирует кровоснабжение головного мозга, где необходимо постоянство давления в постартериолярной капиллярной сети для предотвращения отека мозга или сдавливания нервных тканей при повышении артериального давления. Соответственно, оба этих органа по сути дела *отключены от общей системы регуляции кровообращения*: в норме тонус их резистивных сосудов не зависит от симпатического контроля и сосудистых рефлексов. Сужение почечных сосудов может вызывать только чрезвычайно сильная симпатическая стимуляция.

Механизм саморегуляции клубочковой фильтрации и почечного кровотока до сих пор окончательно не выяснен. Один из факторов здесь – *эффект Бейлиса* (см. разд. 20.2): при повышении трансмурального давления гладкие мышцы сосудистой стенки сокращаются. Предполагают также существование в почках дополнительного *внутреннего механизма обратной связи*, поскольку на степень сужения их артериол влияют функциональные изменения в самих почках [45]. В основе воздействия канальца на приносящие и выносящие артериолы лежит следующая анатомическая особенность. Конец восходящего колена петли Генле непосредственно контактирует с сосудами в области полюса клубочка того же нефрона (рис. 30.5). В месте этого контакта – *плотного пятна* (macula densa) – находится группа необычно высоких эпителиальных клеток, а клетки в стенке артериол содержат многочисленные гранулы с ферментом **ренином**. Последний представляет собой пептидазу, расщепляющую ангиотензиноген – синтезируемый в печени белок плазмы – с образованием декапептида – ангиотензина I. Он в свою очередь под действием другой пептидазы, называемой *превращающим ферментом*, преобразуется в октапептид **ангиотензин II**. Последний стимулирует секрецию корой надпочечников альдостерона (см. с. 797) и, возможно, участвует в регуляции тонуса почечных артериол. Ангиотензин II – самое мощное из всех известных сосудосуживающих веществ, образующихся в организме. Таким образом, кроме механического миогенного механизма регуляции сопротивления не исключено существование и химических агентов, снижающих скорость фильтрации.

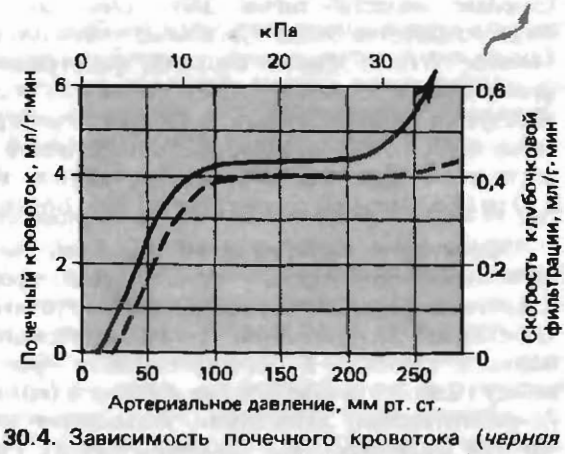

Рис. 30.4. Зависимость почечного кровотока (*черная кривая*) и скорости клубочковой фильтрации (*красная кривая*) от артериального давления. При давлении от 80 до 200 мм рт. ст. эти показатели почти не меняются (саморегуляция)

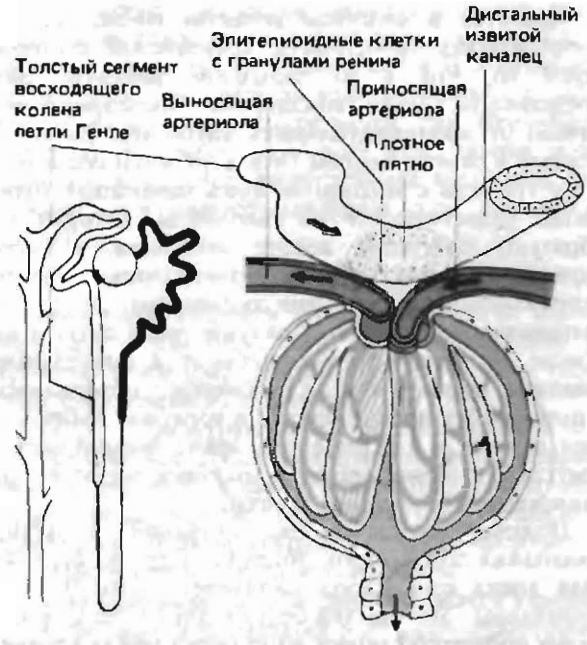

Рис. 30.5. Схема юкстагломерулярного аппарата

Кровоток в мозговом веществе почек. Другая специфическая особенность кровеносной системы почек – то, что в их мозговом веществе она представлена только капиллярами. Последние берут начало от **юкстамедуллярных клубочков**, расположенных в самом нижнем слое коркового вещества, у его границы с мозговым. Здесь выносящие артериолы разветвляются на капилляры, которые не образуют сплетений вокруг канальцев, а идут параллельно им, образуя характерные *пучки*, направляющиеся к вершине сосочка (рис. 30.1). Эти **артериальные прямые сосуды** (vasa recta) делятся на тонкие веточки, которые впадают в восходящие **венозные прямые сосуды**; последние, объединяясь в пучки, несут кровь обратно в корковое вещество. Чем дальше от центра пучка лежит прямой сосуд, тем глубже он проникает в мозговое вещество по направлению к вершине сосочка.

Прямые сосуды почек достигают в длину нескольких сантиметров, тогда как в других органах тела длина капилляров составляет около 0,5 мм. Капилляры – это участки сосудистой системы, в которых происходит обмен веществами между кровью и внеклеточной жидкостью. Необычно большая их длина в мозговом веществе почек, несомненно, важна для функционирования последних. Поскольку венозные и артериальные прямые сосуды лежат бок о бок друг к другу, а кровь по ним течет в противоположных направлениях, на всем протяжении их контактирующих поверхностей сам кровоток создает горизонтальный градиент концентрации всех способных к диффузии веществ. Они соответствующим образом и диффундируют, причем те, что поступают из канальцев в **сосудистую противоточную систему** (например, мочевина), все более концентрируются по направлению к вершине петли (рис. 30.6). В случае мочевины это важный фактор поддержания высокого осмотического давления в мозговом веществе, обеспечивающий эффективность процессов концентрирования мочи (с. 808). Аналогичным образом накапливаются продукты, образующиеся в мозговом веществе. Например, благодаря **противоточной диффузии** CO_2 P_{CO_2} здесь выше, чем в любом другом участке тела. С другой стороны, все продукты, даже в малых количествах потребляемые в мозговом веществе (например, O_2 или глюкоза), а, значит, в нисходящем сосуде имеющие несколько более высокую концентрацию, чем в восходящем, попадают из первого во второй путем противоточной диффузии вблизи границы коркового и мозгового вещества. В результате их поступление в мозговое вещество весьма затруднено [29]. Соответственно P_{O_2} в почечном сосочке ниже, чем где-либо еще в организме, а довольно умеренные энергетические потребности его ткани покрываются в основном за счет анаэробного метаболизма.

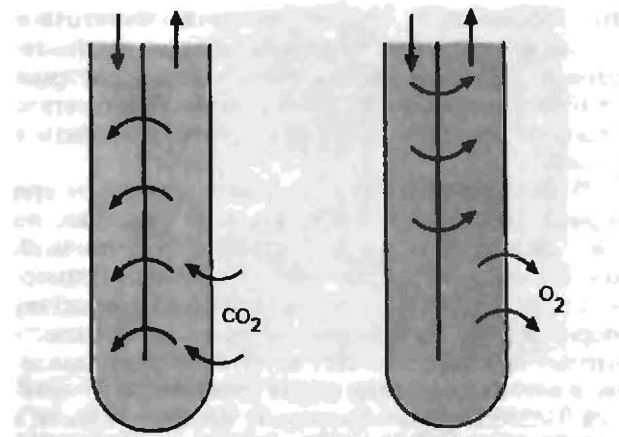

Рис. 30.6. Противоточный обмен в прямом сосуде мозгового вещества. Образующиеся в этом слое соединения (например, CO_2) за счет противоточной диффузии у вершины петли Генле достигают здесь высокой концентрации. Содержание веществ, поглощаемых в мозговом слое (например, O_2), из-за аналогичного «короткого замыкания» потоков сильно падает к вершине петли Генле

Важную роль в регуляции кровотока в мозговом веществе, возможно, играют простагландины. В частности, при неадекватном кровоснабжении из его интерстициальных клеток высвобождается простагландин E_2, вызывающий расширение сосудов [15, 36, 37].

30.3. Клубочковая фильтрация

Динамика клубочковой фильтрации

Работа фильтрующей системы. Обязательное условие высокой **скорости клубочковой фильтрации (СКФ)** – необычно интенсивный кровоток через корковое вещество почек. Здесь непрерывно отфильтровывается около 1/5 *объема почечного плазмотока (ППТ)*. Иными словами, **фильтрационная фракция** (отношение СКФ/ППТ) равна 0,2. За сутки образуется 170 л фильтрата, и хотя на почки приходится менее 0,5% общего объема внеклеточной жидкости тела, через них за сутки проходит ее почти в 10 раз больше, чем содержится во всем организме.

Эффективное фильтрационное давление. Как и в капиллярах всех прочих органов (см. принцип Старлинга, разд. 20.6), фильтрация в клубочковых капиллярах – это *пассивный процесс*, зависящий от перепада давления. Ее «движущая сила» – разность между гидростатическим и онкотическим (коллоидно-осмотическим) давлениями, называемая *эффективным фильтрационным давлением* (ЭФД). Гидростатическому давлению в клубочковых капиллярах ($P_к$) противостоит гидростатическое давление в просвете боуменовой капсулы ($P_{бк}$) и онкотическое

давление капиллярной крови (P_o)

$$ЭФД = P_к - P_{бк} - P_o. \quad (1)$$

Прямые измерения методом микропункции (с. 792) на крысах показали, что $P_к$ составляет 50 мм рт. ст. (см. рис. 30.3), $P_{бк}$ – 12 мм рт. ст., а P_o в начальных отрезках капилляров – 20 мм рт. ст. Таким образом, эффективное фильтрационное давление должно здесь составлять

$$ЭФД = 50 - 12 - 20 = 18 \text{ мм рт. ст.}$$

На протяжении клубочковых капилляров гидростатическое давление падает лишь незначительно (до 48 мм рт. ст.), но поскольку из них удаляется практически безбелковый фильтрат, концентрация белка, а следовательно, и онкотическое давление повышаются. Когда P_o становится равным разности между $P_к$ и $P_{ок}$ (уравнение 1), устанавливается **фильтрационное равновесие** и фильтрация прекращается. Исходя из приведенных выше цифр, такое состояние должно наступить при P_o, равном 36 мм рт. ст.,

$$ЭФД = 48 - 12 - 36 = 0.$$

Считается, что в норме фильтрационное равновесие устанавливается еще перед концом капилляра. Значит, при усилении плазмотока в процесс фильтрации мог бы включаться дополнительный его участок, и благодаря увеличению фильтрующей поверхности при неизменных фильтрационной фракции и ЭФД СКФ повышалась бы [16]. Однако действительно ли в основе физиологических колебаний СКФ (см. ниже) лежит именно такой механизм, пока неизвестно.

Количество жидкости, фильтруемой в единицу времени за счет градиента эффективного давления, зависит от *площади фильтрации (А)* и *гидравлической проводимости* (С) фильтрующей мембраны:

$$СКФ = А \cdot С \cdot ЭФД, \quad (2)$$

где С – это объем воды, фильтруемый через единицу площади мембраны в единицу времени при единичной разности давлений. Иногда его умножают на величину поверхности (А) и полученное произведение ($С \cdot А$) называют *коэффициентом фильтрации* ($К_ф$).

Физиологические колебания СКФ. Исходя из того что за сутки отфильтровывается 170 л жидкости, СКФ в среднем составляет **120 л/мин.** Это значение часто приводят в качестве нормы. Однако следует иметь в виду, что в течение суток происходят значительные физиологические колебания всех параметров. Во-первых, существует четко выраженный *циркадианный ритм*: максимум СКФ (дневная активность) может быть на 30% выше, а минимум (ночной отдых) – на 30% ниже среднесуточной величины. Повышение на величину такого же порядка наблюдается *после приема пищи.*

Изменение количества фильтрата может быть вызвано каждым из пяти факторов, определяющих динамику фильтрации (уравнения 1 и 2). В патологических условиях почечная недостаточность с дефицитом фильтрации наблюдается при изменениях давления (например, при шоке или сужении мочеточника) или самой фильтрующей мембраны (например, при гломерулонефрите или амилоидозе почек).

Измерение скорости фильтрации. СКФ можно измерить с помощью *индикаторного вещества* по *принципу Фика* (см. разд. 20.13). Оно должно обладать следующими свойствами:

1) быть фильтрующимся неэлектролитом, т. е. не связываться с белками плазмы и не задерживаться при прохождении через клубочковую мембрану из-за наличия электрического заряда (см. ниже) или слишком крупного размера молекулы;

2) естественно, быть нетоксичным;

3) не расщепляться и не синтезироваться в почках;

4) не реабсорбироваться и не секретироваться в почечных канальцах.

Любое количество такого вещества, поступающее при фильтрации в первичную мочу, появится, не изменившись, в моче, выделяемой из организма. Следовательно, его количество, выделенное с мочой, равно отфильтрованному за это же время в клубочках. Поскольку

$$\text{Количество} = \text{Объем} \cdot \text{Концентрация}, \quad (3)$$

ситуация описывается уравнением

$$\dot{V}_м \cdot М_в = СКФ \cdot П_в, \quad (4)$$

или

$$СКФ = \frac{М_в}{П_в} \cdot \dot{V}_м,$$

где $М_в$ – концентрация индикаторного вещества в моче; $П_в$ – его концентрация в плазме, $\dot{V}_м$ – объем мочи за единицу времени.

Одно из веществ, удовлетворяющих указанным выше требованиям, – **инулин.** Это полифруктозид, состоящий примерно из 20 остатков фруктозы, который получают из корней некоторых фруктовых деревьев. В человеческом организме он не образуется, поэтому его вводят внутривенно для измерения СКФ.

Определение скорости фильтрации для отдельного нефрона. Скорость фильтрации в отдельном клубочке можно измерить в эксперименте аналогичным способом. Обнажают почку, вводят капилляр для микропункции (с. 792) в петлю поверхностного канальца и количественно отсасывают из него жидкость в течение определенного периода времени. Исходя из ее объема, поступающего в каналец за единицу времени ($\dot{V}_к$), и концентрации инулина в фильтрате ($Ф_{ин}$) и плазме ($П_{ин}$), рассчитывают скорость фильт-

рации для отдельного нефрона (СФН):

$$\text{СФН} = \frac{\Phi_{ин} \cdot \dot{V}_в}{\Pi_{ин}}. \quad (6)$$

В среднем она составляет 50 *мл*/мин.

Клиренс. СКФ, рассчитанная описанным выше методом, означает объем плазмы, «очищенной» от индикаторного вещества за единицу времени. Следовательно, уравнение (5) можно записать в более общем виде как **формулу клиренса**[1]:

$$C = \frac{M_в \cdot \dot{V}_м}{\Pi_в}, \quad (7)$$

Для вещества, только удаляемого путем клубочковой фильтрации, такого как инулин, клиренс равен СФН. Клиренс фильтрующихся, а затем реабсорбирующихся веществ (например, Na^+ или глюкозы) ниже, чем инулина; клиренс веществ, которые не только фильтруются в клубочках, но и активно извлекаются из крови канальцевыми клетками (например, пенициллина, парааминогиппурата; см. с. 806), выше, чем клиренс инулина.

Клиренс креатинина. Показано, что *креатинин*, один из природных метаболитов, экскретируемых почками, весьма сходен по своей судьбе в них с инулином. Но поскольку это вещество секретируется в очень малых количествах, *клиренс эндогенного креатинина* менее точный показатель, чем клиренс инулина. Тем не менее он широко используется в клинике, так как для его измерения не нужно проводить инфузию.

Креатинин образуется при обмене веществ в мышцах. Его суточная продукция зависит от общей мышечной массы и у одного и того же индивида колеблется в очень узких пределах, поэтому его концентрация в плазме относительно постоянна. В среднем она составляет 9 мг/л (80 мкмоль/л), хотя у людей с сильно развитой мускулатурой достигает 15 мг/мл (133 мкмоль/л), а при малой мышечной массе может не превышать 5 мг/мл (44 мкмоль/л). Креатинин удаляется из крови почти исключительно путем клубочковой фильтрации, поэтому опытный нефролог может по уровню и скорости повышения *концентрации креатинина в плазме* определить степень и проследить развитие *почечной недостаточности* (см. рис. 30.31).

Ультрафильтрат и клубочковый фильтр

Состав клубочкового фильтрата. Образуемая клубочками первичная моча обладает всеми признаками **ультрафильтрата**: она не содержит форменных элементов крови и практически лишена белка, тогда как концентрация всех низкомолекулярных растворимых веществ в ней приблизительно такая же, как в плазме.

Незначительные различия между безбелковой частью плазмы и фильтратом объясняются тем, что многие вещества (например, кальций, органические кислоты и основания) частично *связаны с белками плазмы*, а эта фракция не фильтруется. Кроме того, *белки занимают некоторый объем плазмы*, и на эту величину меньше объем фильтрата, в котором растворены низкомолекулярные вещества. Поэтому в цельной плазме концентрация некоторых веществ приблизительно на 5% ниже, чем в безбелковой части плазмы или ультрафильтрате.

Наконец, должно установиться *равновесие Гиббса–Доннана*. В ряде случаев оно играет определенную роль в неравномерном распределении электролитов между внутри- и внеклеточным пространствами (с. 818).

Равновесие Гиббса–Доннана. Когда с одной стороны мембраны (например, фильтра или плазматической мембраны клетки) присутствуют *не диффундирующие* через нее *ионы*, диффундирующие ионы распределяются таким образом, что их концентрации с двух сторон от нее различаются. Такая ситуация возникает в случае клубочковой мембраны, поскольку не проходящие через нее белки плазмы представляют собой полианионы.

Для *диффундирующих ионов* в состоянии равновесия электрохимический потенциал (см. уравнение Нернста, разд. 1.2) катионов с обеих сторон мембраны должен быть таким же, как у анионов:

$$\frac{R \cdot T}{z \cdot T} \ln \frac{[C^+]_i}{[C^+]_o} = \frac{P \cdot T}{z \cdot T} \ln \frac{[A^-]_o}{[A^-]_i}. \quad (8)$$

В случае одновалентных ионов это уравнение упрощается:

$$\frac{[C^+]_i}{[C^+]_o} = \frac{[A^-]_o}{[A^-]_i}, \quad (9)$$

или

$$[C^+]_i \cdot [A^-]_i = [C^+]_o \cdot [A^-]_o, \quad (10)$$

где $[C^+]$ и $[A^-]$ - концентрации диффундирующих катионов и анионов соответственно, а «о» и «i» обозначают пространства по две стороны мембраны (соответственно наружное и внутреннее). Таким образом, в состоянии равновесия *произведения концентраций диффундирующих анионов и катионов с обеих сторон мембраны равны*. В то же время растворы по обе стороны должны быть *электронейтральными*, т. е.

$$[C^+]_o = [A^-]_o, \quad (11)$$

а со стороны, содержащей белок,

$$[C^+]_i = [A^-]_i + [\text{Белок}^-]. \quad (12)$$

Подставив в уравнение (10) выражения из уравнений (11) и (12), получаем

$$[A^-]_i \cdot ([A^-]_i + [\text{Белок}^-]) = ([A^-]_o)^2, \quad (13)$$

$$[C^+]_i \cdot ([C^+]_i - [\text{Белок}^-]) = ([C^+]_o)^2. \quad (14)$$

[1] От англ. clearance – очистка.

Рис. 30.7. Числовой пример установления равновесия Доннана для мембраны, через которую не проходят анионы белков, но свободно диффундируют Na^+ и Cl^-

Следовательно, диффундирующие ионы распределяются следующим образом:

$$[A^-]_i < [A^-]_o, \quad (15)$$

$$[C^+]_i > [C^+]_o. \quad (16)$$

Эти взаимоотношения иллюстрирует рис. 30.7 в виде цифрового примера. Предполагается, что сначала концентрация анионов, как и катионов, по обе стороны мембраны одинакова, но после достижения равновесия Гиббса–Доннана происходит их перераспределение, и с той стороны, где находятся белки, концентрация диффундирующих катионов становится выше, а диффундирующих анионов ниже, чем с противоположной. При этом с обеих сторон сохраняется электронейтральность, и выполняются условия, заданные уравнением (9).

В ультрафильтрате, практически не содержащем белка, концентрации одновалентных катионов (например Na^+ и K^+) в соответствии с коэффициентом Доннана примерно на 5% ниже, а одновалентных анионов (например, Cl^- и HCO_3^-) – на столько же выше, чем в безбелковой плазме. Коэффициент Доннана и поправочный коэффициент на белок – это величины приблизительно одного порядка, поэтому в случае одновалентных катионов они практически взаимоуничтожаются, но для одновалентных анионов суммируются, так что концентрация последних в ультрафильтрате приблизительно на 10% выше, чем в плазме (см. табл. 30.1).

Строение клубочкового фильтра. Просветы капилляра и боуменовой капсулы разделяют три мембранных слоя. Как видно на рис. 30.8, тонкий **эндотелий капилляров** прободен многочисленными порами диаметром 50–100 нм, через которые не проходят только форменные элементы крови.

Таблица 30.1. Концентрация важных ионов в плазме, ее безбелковой части и ультрафильтрате

	Плазма, ммоль/л	Безбелковая часть плазмы, ммоль/л	Ультрафильтрат, ммоль/л
Na^+	142	151	114
K^+	4	4,3	4
Ca^{2+}	2,5[1)]	1,4	1,3
Cl^-	102	110	114
HCO_3^-	25	27	28

[1)] Включая кальций, связанный с плазматическими белками

Следующий слой образован сплошной **базальной мембраной**. Она состоит из трехмерной сети гликопротеинов, несущих сильный полианионный заряд и погруженных в матрикс, который при электронной микроскопии выглядит однородным. Базальная мембрана, по-видимому, играет роль сита, задерживая особенно крупные плазматические белки.

Самый мелкопористый фильтр, наиболее эффективно разделяющий компоненты плазмы, – это, по всей вероятности, третий слой, **эпителий боуменовой капсулы**. В местах соприкосновения с клубочковыми капиллярами его клетки видоизменены в *подоциты* с многочисленными «ножками». Эти выросты соседних клеток взаимопереплетены, но между ними остаются *«фильтрационные щели»* шириной 20–50 нм. Они заполнены богатым полисахаридами веществом – сиалопротеином и отделены от базальной мембраны тонкой диафрагмой [26]. Система щелей, называемая *гликокаликсом*, сильно затрудня-

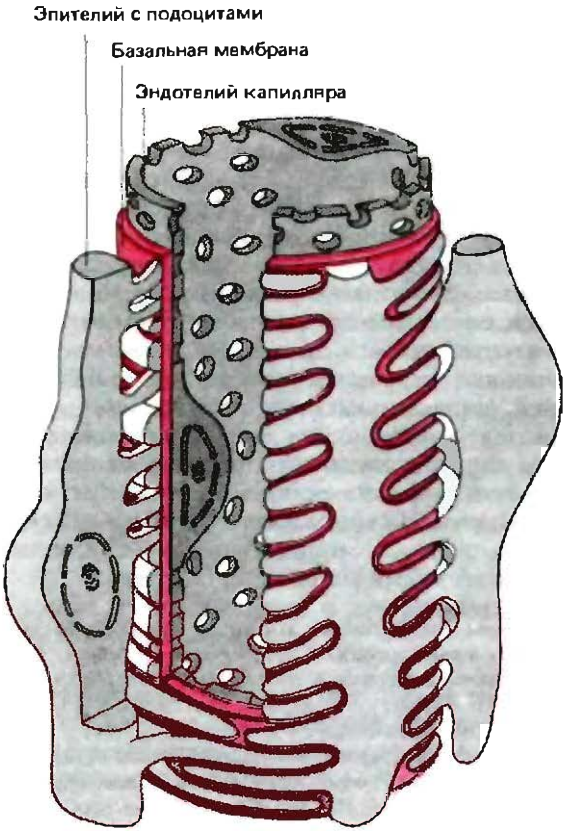

Рис. 30.8. Схема клубочкового фильтра. Он включает следующие слои: эпителий боуменовой капсулы с подоцитами, покрытыми гликокаликсом, образованным сиалопротеинами с сильным полианионным зарядом; базальную мембрану, образованную сетью гликопротеинов с сильным полианионным зарядом (*красный цвет*); фенестрированный эндотелий капилляра (по [39] с изменениями)

ет прохождение макромолекул с эффективным радиусом 1,5 нм или более и практически непроницаема для тех, у которых он достигает 4,5 нм.

Избирательная проницаемость. При критическом радиусе молекул 1,5–4,5 нм *полианионные белки плазмы* (альбумины) *задерживаются гликокаликсом значительно сильнее*, чем нейтральные или положительно заряженные макромолекулы того же размера. Это связано с преимущественно отрицательным зарядом белков базальной мембраны и фильтрационных щелей. Таким образом, помимо препятствий, создаваемых пространственной конфигурацией структурных элементов клубочкового сита, здесь присутствует и электрический фильтр. Благодаря этой «избирательной проницаемости» состав белков, проникающих в следовых количествах в ультрафильтрат, значительно отличается от белкового состава плазмы [34].

30.4. Транспорт в канальцах

Изучение процессов транспорта

Определение клиренса. Методы определения клиренса (с. 790) позволяют получить общее представление о процессах фильтрации, секреции и реабсорбции в почках. Все, что для этого нужно,– анализ крови и мочи, сами почки при этом не затрагиваются. Однако получаемые результаты характеризуют работу всего комплекса активных нефронов, а такой информации недостаточно для локализации функциональных нарушений или оценки деятельности сильно различающихся по активности отдельных сегментов нефрона. Для этих целей проводятся опыты с применением микротехники. Наши знания о функции канальцев основываются именно на таких экспериментальных данных. Ниже будут рассмотрены лишь некоторые из множества известных в настоящее время методов их получения.

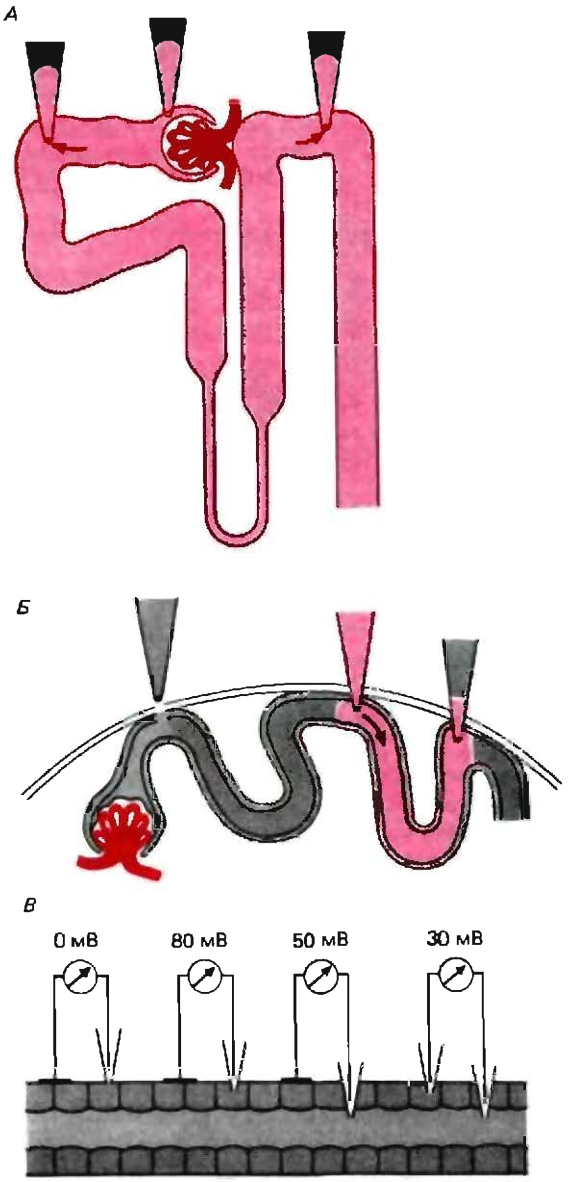

Рис. 30.9. Примеры применения микропункции. *А.* Сбор канальцевой жидкости из боуменовой капсулы, проксимального и дистального извитых канальцев. *Б.* Микроперфузия in vivo сегмента канальца, изолированного масляными «пробками». *В.* Измерение трансмембранной разности электрических потенциалов в дистальном извитом канальце

Методы микропункции. У многих видов животных на обнаженной хирургическим путем почке довольно хорошо заметны проксимальные и дистальные извитые канальцы и околоканальцевые капилляры, а иногда и клубочки. Под микроскопом с помощью микроманипулятора можно ввести в эти структуры очень тонкий конец стеклянного капилляра и взять через него *образцы жидкости для анализа* (рис. 30.9, *А*). И наоборот, такой капилляр применим для введения в канальцевую жидкость радиоактивных или других легко определяемых веществ, что позволяет, взяв образцы «ниже по течению», изучить *транспорт в* определенном *сегменте нефрона.* Один из способов количественной оценки скорости такого локального транспорта состоит в изоляции участка канальца масляными «пробками» и его перфузии с помощью точно отрегулированного микроперфузионного насоса (рис. 30.9). *Канальцевую перфузию* можно проводить и на отрезке нефрона, иссеченного из почки. В этом случае, варьируя состав как перфузионного раствора, так и внешней среды, создают по желанию те или иные условия транспорта самых разнообразных веществ [56].

Электрофизиологические методы. Большинство транспортных процессов в почках включает перенос заряженных частиц через заряженные поверхности раздела. *Разность*

электрических потенциалов по обе стороны плазматической мембраны можно измерить с помощь микроэлектродов (рис. 30.9, *В*). Более того, микроэлектроды, изготовленные из особого стекла, позволяют провести *электрометрическое определение активности* ионов H^+, Na^+, K^+, Cl^- или Ca^{2+}, установив таким образом условия их переноса через ту или иную мембрану.

Метод локальной фиксации потенциала («патч-кламп»). Транспорт ионов через мембраны осуществляется главным образом через белковые «окна», окруженные липоидными структурами. Благодаря своей пространственной конфигурации и распределению зарядов белковые молекулы весьма избирательно пропускают те или иные ионы, т. е. играют роль *ионных каналов*. Если крошечный участок мембраны плотно прижать (присасыванием) к микроэлектроду, можно изолировать одиночный канал и с помощью высокочувствительной компьютерной аппаратуры зарегистрировать прохождение по нему ионов или его чередующиеся открытые и закрытые состояния.

Мембранные пузырьки. Из гомогенатов клеток можно выделить отдельные участки мембраны, образующие после особой обработки пузырьки. Часто они сохраняют большинство транспортных свойств исходной мембраны. Их можно использовать, например, для изучения различий в транспортной функции мембран щеточной каемки и базолатеральной поверхности клетки.

Клеточные культуры. В последние годы появилась возможность поддерживать в питательной среде не только жизнедеятельность клеток различных участков нефрона, но и их способность к росту и делению. Такие клеточные линии на протяжении многих поколений сохраняют свойства исходной клетки. Поскольку их функции не зависят от влияния организма в целом или интактного органа, эти культуры можно использовать для биохимических и электрофизиологических исследований процессов транспорта в заданных условиях.

Реабсорбция жидкости

Уменьшение объема жидкости в канальцах. Из 170 л ультрафильтрата, образуемого за сутки клубочками, в виде мочи выводится только 1,5 л, а 99% реабсорбируется канальцами. Различные отделы нефрона принимают в этом процессе весьма неодинаковое участие. Как видно на рис. 30.10, основную роль здесь играет его начальный участок. В *проксимальном извитом канальце* всасывается обратно в кровь 65% фильтрата, реабсорбция жидкости продолжается в нисходящем колене *петли Генле* и прекращается в ее восходящем колене, практически непроницаемом для воды. В начальный отдел *дистального извитого канальца* еще поступает около 20% исходного объема фильтрата; половина этого количества всасывается в самом канальце и приблизительно столько же в *системе собирательных трубочек*.

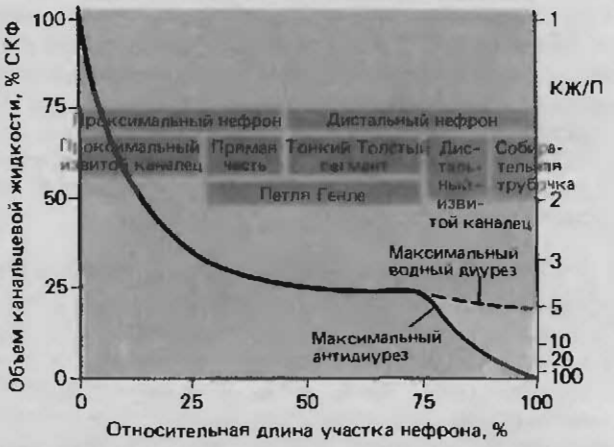

Рис. 30.10. Реабсорбция воды в различных отделах нефрона. Процент фильтрата, остающегося в канальце (*левая ось ординат*), можно определить по отношению концентраций индикаторного вещества (инулина) в канальцевой жидкости (КЖ) и плазме (П) или ультрафильтрате (КЖ/П; *правая ось ординат*). В дистальном извитом канальце и собирательной трубочке (*красный цвет*) степень реабсорбции воды варьирует. При антидиурезе с максимальным эффектом АДГ вода реабсорбируется практически полностью (*сплошная линия*), а при водном диурезе (из-за дефицита АДГ) ее реабсорбции почти не происходит (*штриховая линия*)

Антидиурез и водный диурез. В проксимальном отделе нефрона объем жидкости уменьшается на один и тот же процент независимо от функционального состояния почки, т. е. от того, находится она в «нормальном» состоянии *антидиуреза*, при котором образуется гипертоническая моча, или в состоянии *водного диуреза*, когда для удаления избытка воды выделяется моча, менее концентрированная, чем плазма крови. Количество выводимой воды зависит от ее реабсорбции в *дистальной части нефрона* и регулируется антидиуретическим гормоном (АДГ) (с. 807).

Транспорт электролитов в проксимальном извитом канальце

Локализация транспортных процессов. *Проксимальный извитой каналец* играет также решающую роль в реабсорбции растворенных веществ – именно здесь возвращаются в кровоток наибольшие количества электролитов и других компонентов фильтрата. Это также основное место секреции H^+ и NH_4^+ и единственный участок, секретирующий слабые органические кислоты и основания. В *дистальных отделах* нефрона всасываются значительно меньшие количества компонентов первичной мочи, но именно здесь осуществляется *тонкая регуляция* процессов реабсорбции и секреции наиболее важных электролитов, контролируемая веществами, обра-

зующимися в самой почке, а также гормонами, которые вырабатываются за ее пределами, прежде всего гипоталамусом, гипофизом, щитовидной и паращитовидными железами, а также сердцем и корой надпочечников.

На рис. 30.11 схематически представлено распределение основных транспортных процессов по разным участкам нефрона.

Реабсорбция солей натрия. Эти соли составляют в ультрафильтрате 4/5 всего количества растворенных веществ, поэтому *реабсорбция натрия* – важнейшая задача почки. В то же время ее можно считать движущей силой почти всех остальных процессов канальцевого транспорта. Две трети отфильтрованного натрия (так называемой *натриевой нагрузки*) реабсорбируется в проксимальном извитом канальце: 70% в виде NaCl и 30% в виде $NaHCO_3$. За натрием в эквивалентных количествах следует вода (рис. 3.10), поэтому на протяжении всего проксимального извитого канальца жидкость в нем остается *изотонической*, т. е. с таким же осмотическим давлением, как у плазмы крови и остальной внеклеточной жидкости тела.

Строение клеток канальцевого эпителия. Как и у всех эпителиальных клеток, способных пропускать сквозь себя электролиты и воду, строение канальцевых клеток *асимметричное* [32]. Особенно четко эта асимметрия выражена в проксимальном извитом канальце, транспортная активность клеток которого самая высокая в организме. Их поверхность, обращенная в его просвет, покрыта густой *щеточной каемкой*, почти в 40 раз увеличивающей площадь контакта мембраны с канальцевой жидкостью. Противоположная поверхность клетки также увеличена за счет многочисленных базальных отростков, которые, переплетаясь с такими же отростками соседних клеток, образуют систему довольно широких каналов – базолатеральный лабиринт (рис. 30.12). Под щеточной каемкой клетки соединены так называемыми плотными контактами. Этот термин, основанный на гистологической картине, не совсем удачен, поскольку такие контакты пропускают вещества из просвета канальца в базолатеральный лабиринт. Этот путь называется *межклеточным шунтом*. Характерная особенность базолатеральной части клетки – наличие большого числа митохондрий, повторяющих своими очертаниями форму соседних отростков-«ножек».

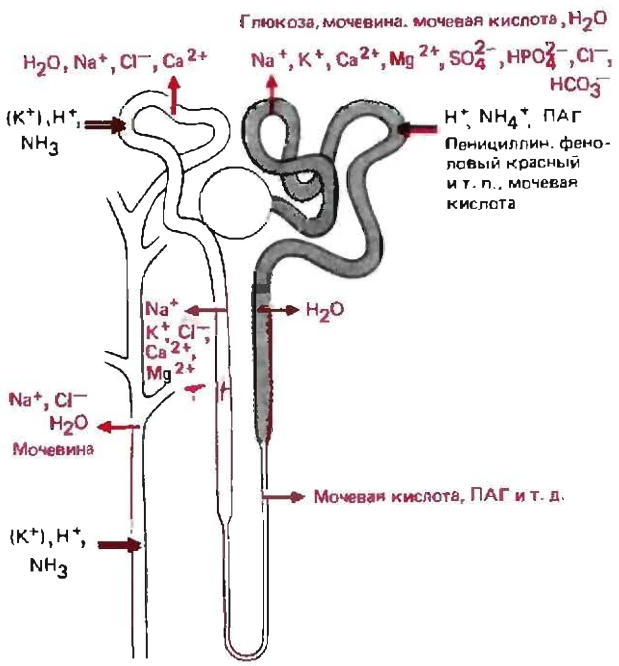

Рис. 30.11. Локализация различных транспортных процессов в нефроне. *Красным* цветом обозначены реабсорбируемые вещества, *черным* – секретируемые

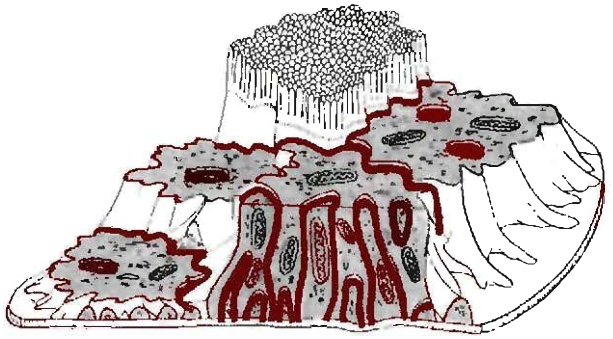

Рис. 30.12. Схема строения клеток проксимального извитого канальца. На заднем плане они показаны интактными, а на переднем – в виде срезов. Базальные отростки клеток взаимопереплетаются. Пространство между ними в различных плоскостях сечения показано красным [52]

Активный транспорт. Митохондрии снабжают энергией **натриево-калиевую АТФазу**, встроенную в прилежащую базолатеральную мембрану. Расщепляя АТФ, этот фермент высвобождает энергию, обеспечивающую работу *натриево-калиевого насоса* [25]. Благодаря активному транспорту концентрация Na^+ в клетке остается низкой, а концентрация K^+ почти в 35 раз выше, чем во внеклеточной жидкости. Клеточная мембрана в определенной мере проницаема для K^+, поэтому его выход наружу приводит к *разности потенциалов примерно 70 мВ*: цитозоль заряжен отрицательно относительно внеклеточного пространства.

Транспортные механизмы. Электрический потенциал и низкая концентрация Na^+ в клетке создают *движущую силу для поступления натрия в клетку* из канальцевой жидкости. Существуют два пути тако-

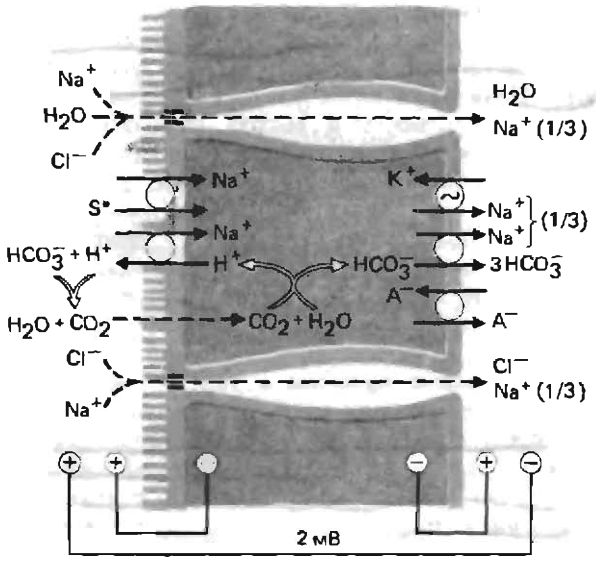

Рис. 30.13. Схема транспортных процессов в проксимальном извитом канальце. Ионные насосы показаны *кругами* и *сплошными стрелками*, а межклеточный транспорт – штриховыми стрелками; S* – субстрат

го переноса (рис. 30.13). Один из них – **сопряженный транспорт** (котранспорт, или симпорт) с участием анионов, главным образом фосфата, сульфата, хлорида и аминокислот. Однако основное количество натрия поступает в клетку за счет **Na^+-H^+-обмена** (противоточного транспорта, или антипорта): Na^+ переносится внутрь, а H^+ – наружу. Попавший в клетку натрий выводится затем из нее в межклеточное пространство при участии натриево-калиевой АТФазы, встроенной в базолатеральную мембрану, а секретируемые из клеток в канальцевую жидкость ионы H^+ нейтрализуются присутствующим в ней **бикарбонатом.** Образующаяся при этом угольная кислота превращается в H_2O и CO_2 под действием фермента *карбоангидразы*, содержание которого в щеточной каемке очень высоко. Диоксид углерода диффундирует в клетки, где под действием уже внутриклеточной карбоангидразы вновь может дать H^+ и HCO_3^-. В то время как ионы H^+ проходят обратно через апикальную мембрану за счет противоточного обмена с Na^+, ионы HCO_3^- выводятся из клетки через базолатеральную мембрану системой котранспорта с Na^+ в соотношении, по-видимому, 3:1.

Вследствие предпочтительного переноса через клетки HCO_3^- концентрация Cl^- в канальцевой жидкости слегка повышается и эти ионы диффундируют через межклеточный шунт [38]. Возникает диффузионный потенциал и электрическое поле, в котором могут также перемешаться Na^+, Ca^{2+} и Mg^{2+}. Вслед за электролитами по осмотическому градиенту устремляется вода, захватывающая с собой и растворенные вещества, прежде всего, разумеется, присутствующий в наибольшей концентрации NaCl.

Следование за растворителем – процесс переноса с проходящей через мембрану водой определенного количества растворенного в ней вещества. Это количество (Jis) рассчитывают по формуле

$$Jis = J_v \cdot c_i (1 - \sigma_i), \qquad (17)$$

где J_v – объем проходящей жидкости, c_i – средняя концентрация вещества i около мембраны (стенки канальца), а σ_i – коэффициент «отражения» вещества i мембраной (доля его, не пропускаемая вместе с растворителем).

Энергетические аспекты. Из сказанного следует, что *энергия* АТФ требуется для *реабсорбции только 1/3 ионов* Na^+. Строение и функционирование почек оптимально приспособлены для пассивного транспорта основной части Na^+. Если учесть стехиометрию работы натриево-калиевой АТФазы ($3Na^+$ на молекулу АТФ), процесс транспорта Na^+ чрезвычайно экономичен: перенос 9 ионов Na^+ требует гидролиза всего одной молекулы АТФ. Более того, котранспорт с Na^+ большинства других веществ не связан с дополнительными энергозатратами. Хотя в отсутствие энергии этот **вторичный активный транспорт** прекращается, для него не требуется своя специфическая (первичная) АТФаза. Примерами здесь служат реабсорбция глюкозы или аминокислот, а также Na^+-H^+-обмен. Такие ионы, как Ca^{2+}, Mg^{2+}, HCO_3^- и H^+, переносятся преимущественно за счет вторичного активного транспорта, но, по-видимому, для них существуют и системы первичного активного транспорта при участии специфичных АТФаз. Однако в количественном отношении последний путь не сравним по своим масштабам с обеспечиваемым натриево-калиевой АТФазой.

Следовательно, **энергозатраты почек**, измеряемые по поглощению O_2, должны четко коррелировать с реабсорбцией Na^+. Если фильтрата не образуется, т. е. в реабсорбции нет необходимости, интенсивность основного обмена почек очень низка. *При увеличении натриевой нагрузки, приводящей к повышению скорости реабсорбции Na^+, энергозатраты почек линейно возрастают* (рис. 30.14) и в конечном счете могут стать даже больше, чем у миокарда [14].

Клубочково-канальцевое равновесие. В *проксимальном извитом канальце*, т. е. в том отделе нефрона, где реабсорбируется бо́льшая часть клубочкового фильтрата, транспортные процессы контролируются очень слабо. И напротив, в дистальном извитом канальце и собирательной трубочке происходит тонкая регуляция реабсорбции под действием различных гормонов, обеспечиваю-

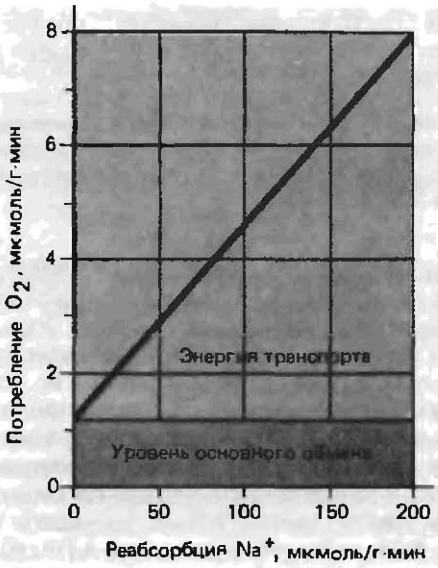

Рис. 30.14. Зависимость потребления почками O_2 от реабсорбции Na^+ (по [14] с изменениями)

щая сохранение водно-солевого баланса организма.

Характерная особенность проксимального извитого канальца состоит в том, что количество реабсорбируемого в единицу времени вещества не постоянно, а всегда составляет определенный процент его содержания в фильтрате (для NaCl и воды – примерно 65%). В результате канальцевая реабсорбция здесь пропорциональна клубочковой фильтрации: процент реабсорбции вещества остается постоянным при любых изменениях СКФ.

Это свойство проксимального извитого канальца, известное как **клубочково-канальцевое равновесие**, важно с нескольких точек зрения. Благодаря ему, например, при низкой СКФ канальцевая жидкость в проксимальной части нефрона реабсорбируется не полностью и регуляторные процессы в его дистальном отделе продолжают действовать. С другой стороны, при высокой СКФ в дистальный отдел поступает не весь дополнительный объем фильтрата, а лишь около трети его, и системы регуляции не перегружаются. Механизм, обеспечивающий клубочково-канальцевое равновесие, пока недостаточно ясен. Определенную роль, возможно, играет состав канальцевой жидкости, в частности концентрация в ней HCO_3^-; кроме того, реабсорбция фильтрата в околоканальцевые капилляры зависит как от гидростатического и онкотического давления, так и от скорости плазмотока, а эти параметры, в свою очередь, – от скорости фильтрации [28].

Транспорт электролитов в петле Генле

Транспорт в нисходящем колене. Петля Генле начинается с **прямого участка (pars recta) проксимального канальца.** По транспортным характеристикам этот участок сходен с проксимальным извитым участком, но мощность этой системы гораздо ниже. Начиная от клубочка, вдоль проксимального канальца плотность и высота щеточной каемки и складчатость базолатерального лабиринта постепенно уменьшаются. Соответственно этому морфологическому градиенту снижается и способность к переносу больших количеств воды и электролитов. В то же время секреция слабых органических кислот и оснований (с. 806) усиливается и достигает максимума в прямых участках.

Транспортные процессы в толстом восходящем колене. Еще одно ключевое звено в работе почек – *толстое восходящее колено петли Генле.* Для его эпителия характерны *чрезвычайно эффективный перенос Na^+ через клетки* и почти полная *водонепроницаемость.* Ионы Na^+ поступают в клетку путем пассивного котранспорта; вместе с каждым из них в нее входит один ион K^+ и два иона Cl^- (рис. 30.15). Благодаря исключительно высокой проводимости для ионов K^+ апикальной мембраны (см. ниже), бóльшая их часть диффундирует обратно в просвет канальца, поэтому на этой стороне клетки мембрана поляризована сильнее, чем на базолатеральной. Эта асимметрия создает разность потенциалов, при которой *просвет канальца заряжен положительно по отношению к межклеточному пространству* [20, 21].

По такому градиенту могут пассивно переноситься через межклеточный шунт Ca^{2+}, Mg^{2+} и Na^+. Часть ионов K^+, поступивших в клетку путем котранспорта, выходит из нее через базолатераль-

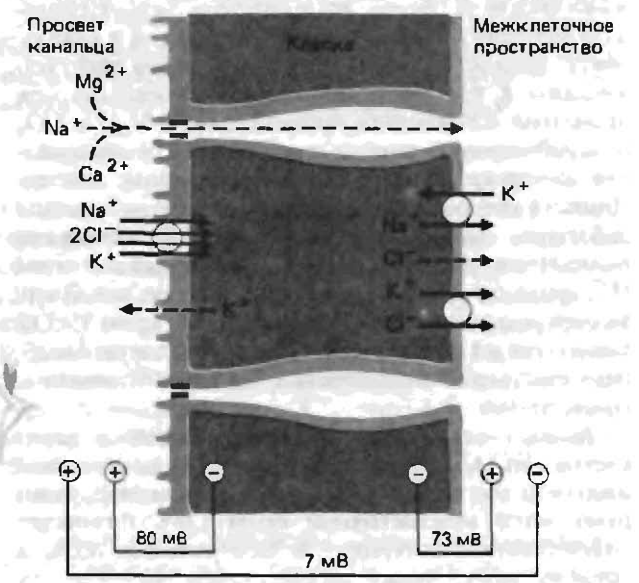

Рис. 30.15. Схема транспортных процессов в толстом сегменте восходящего колена петли Генле

ную мембрану за счет симпорта с Cl^-. По-видимому, в этой мембране есть каналы для Cl^-, движущей силой в которых служит электрический градиент. Таким образом, выведение K^+ и Cl^- – очень важный механизм, способствующий чрезвычайно эффективному транспорту натрия, исходную энергию для которого дает натриево-калиевая АТФаза базолатеральной мембраны.

Интенсивная реабсорбция электролитов при полном отсутствии реабсорбции воды обусловливает *гипотоничность* канальцевой жидкости, т.е. ее осмотическое давление становится ниже, чем у плазмы, и в конце петли Генле составляет всего 1/7 осмолярности плазмы.

В то же время межклеточная жидкость благодаря поступившим в нее растворенным веществам становится гипертонической. Этот осмотический градиент в мозговом веществе почки и обусловливает ее способность выделять при необходимости либо концентрированную, либо разбавленную мочу (с. 807).

Ионная проводимость. В физике проводимость (G) определяют как величину, обратную сопротивлению (R). По закону Ома $V = R \cdot I$, следовательно, проводимость равна отношению силы тока (I) к напряжению (V):

$$G = \frac{I}{V}. \qquad (18)$$

Таким образом, ионная проводимость мембраны пропорциональна электротоку, возникающему при прохождении через нее определенных ионов при данной разности потенциалов.

Транспорт электролитов в дистальном извитом канальце

Транспорт одновалентных ионов. В концевых отделах нефрона осуществляется *тонкая регуляция почечной экскреции*, благодаря которой объем и химический состав внеклеточной жидкости поддерживаются тонко сбалансированными. В отдельных сегментах дистального канальца транспортные процессы несколько различаются, но всем им свойственны описанные ниже общие особенности. Основная движущая сила здесь опять же натриево-калиевая АТФаза базолатеральной мембраны, создающая градиент концентрации Na^+. По этому градиенту ионы Na^+ поступают из просвета канальца в клетку, частично путем *симпорта с* Cl^-, но по всей видимости, и за счет простой диффузии, а также *Na^+-H^+-антипорта* (рис. 30.16). В любом случае Na^+ абсорбируется настолько интенсивнее Cl^-, что просвет канальца оказывается заряженным отрицательно относительно межклеточного пространства. Эта разность потенциалов непрерывно повышается вдоль дистального извитого канальца и может достигать 70 мВ. Столь сильное электрическое поле препятствует пассивной абсорбции ионов Na^+,

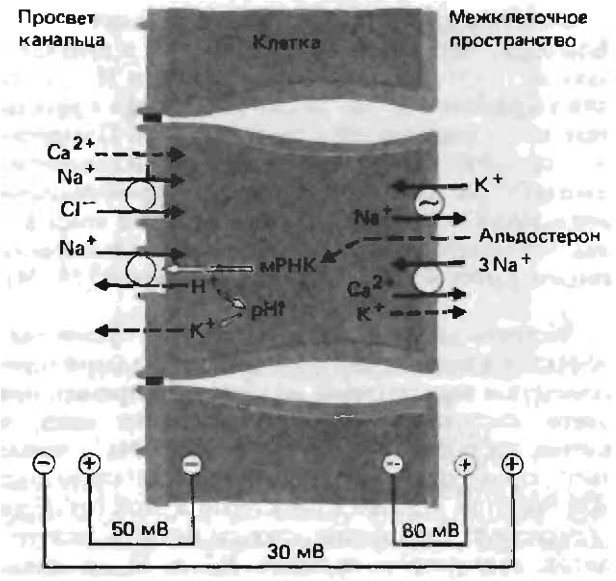

Рис. 30.16. Схема транспортных процессов в дистальном извитом канальце

поэтому в конечном итоге все они должны переноситься через клетку только за счет активного транспорта с использованием метаболической энергии.

Внепочечная регуляция транспорта в дистальных канальцах. Реабсорбция электролитов в дистальных отделах нефрона контролируется внепочечными факторами. Лучше всего изучено влияние на этот процесс **альдостерона**. При слишком сильном уменьшении объема внеклеточной жидкости, а также при угрозе избыточной потери в почках NaCl из плотного пятна юкстагломерулярного аппарата выделяется *ренин*, который индуцирует образование *ангиотензина II* (с. 787), стимулирующего секрецию альдостерона корой надпочечников. Тот *усиливает реабсорбцию Na^+ в дистальных отделах нефрона*, вероятно, стимулируя образование мРНК, которая индуцирует синтез мембранных белков апикальной поверхности клетки. Эти белки либо обеспечивают Na^+-H^+-антипорт (в толстом сегменте восходящего колена петли Генле), либо служат специфическими натриевыми каналами (в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках). Усилившееся в результате поступление Na^+ в клетку, по-видимому, стимулирует базолатеральную натриево-калиевую АТФазу, благодаря чему ускоряется активный перенос Na^+ через клетку. В этой ситуации соотношение выводимых из нее ионов Na^+ и одновременно поступающих ионов K^+ равно примерно 3:2. Таким образом, *насос становится электрогенным*, т.е. увеличивает поляризацию базолатеральной мембраны, а следовательно, и суммарную разность потенциалов между просветом канальца и межклеточным пространством.

Действие альдостерона этим не ограничивается. Благодаря активации Na^+-H^+-обмена в канальцевую жидкость поступает больше ионов H^+. Здесь они удерживаются буферными анионами и в результате могут выводиться с мочой (с. 802). Повышенная секреция H^+ приводит к *внутриклеточному алкалозу, увеличивающему калиевую проводимость* апикальной мембраны. В конечном счете ионы K^+ накапливаются в канальцевой жидкости в высокой концентрации и могут выводиться с мочой [23, 24].

Механизмы гомеостаза. Сочетание указанных эффектов альдостерона способствует поддержанию гомеостаза внеклеточной жидкости. Например, при диете, состоящей преимущественно из мяса, в клетки поступает много K^+ и мало Na^+; кроме того, катаболизм белков дает избыток кислотных эквивалентов. Однако альдостерон в этой ситуации препятствует нарушению тонкого баланса электролитов, стимулируя секрецию K^+ и H^+ и одновременно реабсорбцию Na^+.

Диета, содержащая много компонентов внеклеточной жидкости (молоко, сыр, продукты с кровью животных), ставит противоположную регуляторную задачу: экскрецию натрия нужно усилить, а K^+ и H^+ – ограничить. Последнее обеспечивается пониженным выделением альдостерона, а дополнительная экскреция натрия (натрийурез) требует еще одного гормонального механизма. Давно высказывалось предположение о существовании гипоталамического «натрийуретического гормона», но он до сих пор не обнаружен. В то же время установлено, что в предсердиях образуется *пептидный гормон* с натрийуретическим действием, получивший название **предсердного натрийуретического фактора** (ПНФ). *Он повышает СКФ и замедляет реабсорбцию Na^+ в дистальном отделе нефрона.* ПНФ накапливается в пузырьках в ткани предсердий и высвобождается либо при нервной стимуляции, либо непосредственно при растяжении. Поскольку объем внеклеточной жидкости очень сильно зависит от содержания в организме натрия (с. 816), ПНФ играет важную роль в регуляции ее количества, а следовательно, и объема крови.

Согласно экспериментальным данным, на транспорт Na^+ и Cl^- влияет еще целый ряд гормонов, например АДГ, ангиотензин II, брадикинин и простагландины. Однако механизм их участия в поддержании гомеостаза пока не ясен.

Транспорт кальция в дистальных канальцах тоже тесно связан с транспортом в почках натрия. В плазме только половина кальция находится в свободном виде, т.е. не связана с белками, а следовательно, может быть отфильтрована в клубочках. В проксимальном извитом канальце и в петле Генле реабсорбируются примерно равные доли Ca^{2+} и Na^+, причем Ca^{2+} в этих отделах проходит как через межклеточный шунт, так и через клетки. В дистальных отделах нефрона для кальция, как и для натрия, остается только второй путь. Через апикальную мембрану Ca^{2+} переносится только пассивно, тогда как через базолатеральную, по-видимому, двумя способами: за счет активного первичного транспорта при участии *Ca^{2+}-АТФазы* и (что, вероятно, важнее в количественном отношении) активного вторичного транспорта через *натриево-кальциевый обменный насос.* Движущей силой во втором случае служит поступление Na^+ в клетку по электрохимическому градиенту. Поскольку внутриклеточная концентрация свободных ионов Ca на четыре порядка ниже внеклеточной, выход этих ионов из клетки происходит против очень высокого электрохимического градиента; Na^+ обменивается на Ca^{2+} в отношении 3:1 [13, 51, 59].

В дистальных отделах нефрона тонкая регуляция реабсорбции Ca^{2+}, так же как и Na^+, осуществляется гормонами. Наиболее важен среди них паратгормон (ПТГ), *способствующий поглощению Ca^{2+}* с помощью пока не известного в деталях механизма. К числу других веществ, непосредственно влияющих на этот процесс, относятся витамин D_3 (1,25-дигидроксихолекальциферол), повышающий реабсорбцию Ca^{2+}, и кальцитонин (с. 820), угнетающий ее [49].

Гормональные нарушения

Поскольку большинство гормонов, влияющих на почки, действует преимущественно на уровне дистальных канальцев, основные симптомы гормональных почечных расстройств связаны с нарушением функции именно этого отдела нефрона, что демонстрируют приведенные ниже примеры типичных синдромов.

Несахарный диабет. При снижении или прекращении *секреции АДГ* гипоталамусом (например, после перелома основания черепа, при наследственной патологии или опухолях и метастазах в гипоталамо-гипофизарной области) непрерывно выделяется большое количество гипотонической мочи. Лишь в редких случаях такая *полиурия* бывает обусловлена поражением самого дистального канальца, приводящим к потере его чувствительности к АДГ. Поскольку в конце петли Генле остается еще 25% нереабсорбированного клубочкового фильтрата, который в виде гипотонического раствора поступает в концевой, реагирующий на АДГ отдел нефрона (рис. 30.10), в отсутствие этого гормона может выделяться более 20 л мочи в сутки. Результат – гиперосмолярность внеклеточной жидкости и гипернатремия. Больной постоянно испытывает жажду и много пьет. Эта *полидипсия* – компульсивная (неудержимая), т.е. при отсутствии питьевой воды больной будет пить все что угодно: воду из цветочных ваз и даже собственную мочу.

Гиперальдостероизм – это состояние, при котором кора надпочечников секретирует больше альдостерона, чем

требуется в норме для поддержания натриево-калиевого равновесия. Такое нарушение бывает первичным и вторичным. В первом случае гиперсекреция обусловлена самой корой надпочечников (как при синдроме Конна с продуцирующей альдостерон аденомой), а во втором нарушениями в других тканях (например, почечной гиперсекрецией ренина, гипонатриемией, гиперкалиемией, гиперсекрецией АКТГ и т. п.).

Избыток альдостерона, действуя на дистальные отделы нефрона, усиливает удержание натрия и выведение ионов калия, магния и водорода. В результате развивается гипернатриемия, гипокалиемия, дефицит магния и алкалоз. С этими нарушениями связан целый ряд клинических симптомов, обычно более выраженных при первичном гиперальдостеронизме. Гипернатриемия вызывает, в частности, гипертонию, гиперволемию и отеки. Гипокалиемия ведет к мышечной слабости, запорам, изменениям ЭКГ и утрате почками способности концентрировать мочу, а гипомагниемия и алкалоз – к тетании.

Гипоальдостеронизм также бывает первичным и вторичным. Дефицит альдостерона, связанный с гипофункцией коры надпочечников, наблюдается при аддисоновой болезни, синдроме Уотерхауза–Фридериксена и врожденной недостаточности ферментов, участвующих в биосинтезе стероидов. Вторичный гипоальдостеронизм может быть следствием угнетения системы ренин–ангиотензин, дефицита АКТГ, злоупотребления минералокортикоидными препаратами или лакрицей. При недостатке альдостерона организм непрерывно теряет натрий, в связи с чем уменьшается объем внеклеточной жидкости, а это приводит к утомляемости, головным болям, гипотонии и тахикардии. Одновременная задержка K^+ и H^+ вызывает гиперкалиемию и ацидоз, проявляющиеся в виде соответственно сердечной аритмии и мышечных спазмов, гипервентиляции и помутнения сознания.

30.5. Особые механизмы канальцевого транспорта

Транспорт пороговых веществ

В проксимальном канальце реабсорбируется около 2/3 каждого из основных компонентов фильтрата – воды и содержащихся в ней в наибольших количествах электролитов – Na^+, K^+, Ca^{2+} и Cl^-. Эта доля остается постоянной при любых изменениях СКФ (клубочково-канальцевое равновесие; с. 795). При повышении концентрации основных электролитов в физиологически допустимых пределах пропорционально увеличивается и скорость их транспорта. В то же время реабсорбция других веществ усиливается лишь до определенного предела, соответствующего их концентрации, называемой **почечным порогом**. Это относится, например, к глюкозе, фосфату, сульфату, аминокислотам и бикарбонату.

Глюкоза свободно фильтруется в клубочках и наиболее эффективно реабсорбируется в *первой трети проксимального извитого канальца* (рис. 30.17). В конце его концентрация глюкозы падает до 1/10 плазматической и на таком уровне сохраняется до конца нефрона.

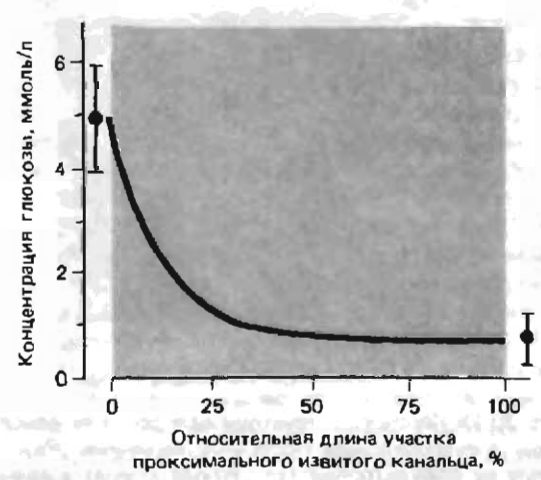

Рис. 30.17. Снижение концентрации глюкозы в канальцевой жидкости на протяжении проксимального извитого канальца. Показаны средние значения и диапазоны концентрации в плазме и моче

Одновременно реабсорбируется и вода, поэтому объем жидкости, в котором растворена глюкоза, уменьшается на 65% в проксимальном извитом канальце и на 99% к концу нефрона. Следовательно, из канальцевой жидкости поглощается в конечном счете 99,9% всей глюкозы (96,5% проксимально), и в выделяемой моче ее практически *нет*.

При повышении концентрации глюкозы в плазме ее почти полная реабсорбция продолжается до достижения почечного порога, равного примерно 11 ммоль/л (2 г/л). Когда он превышается, пропорционально растет и экскреция глюкозы с мочой – возникает глюкозурия (рис. 30.18).

Ограниченную способность почек к реабсорбции глюкозы называют **транспортным максимумом** (T_{max}), что приводит к значительной путанице. Действительно, во многих учебниках написано, что существует определенная максимальная скорость транспорта глюкозы почками, но это не так. При падении и повышении СКФ пропорционально изменяется и T_{max} (рис. 30.18), а постоянным остается почечный порог экскреции, т. е. максимальная концентрация глюкозы, с превышением которой устанавливается клубочково-канальцевое равновесие последней и начинается глюкозурия [10]. Чтобы лучше понять эту ситуацию, следует рассмотреть механизм реабсорбции глюкозы. Она происходит почти целиком в проксимальном извитом канальце, где *сопряжена с поступлением в клетки натрия* (рис. 30.13) и, естественно, подчиняется тем же закономерностям. На мембране щеточной каемки внутри молекулы ответственного за котранспорт белка глюкоза образует комплекс с Na^+. Ее концентрация,

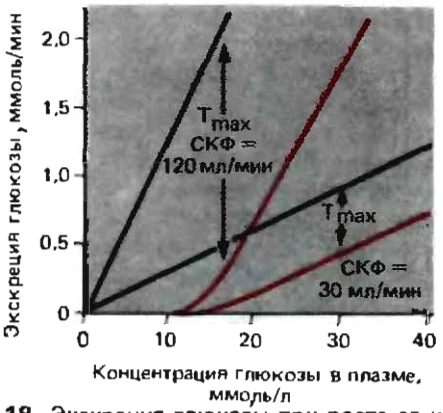

Рис. 30.18. Экскреция глюкозы при росте ее концентрации в плазме выше пороговой величины. Разность между ее отфильтрованным (*черная линия*) и выводимым с мочой в единицу времени (*красная линия*) количествами отражает скорость реабсорбции. При надпороговой концентрации глюкозы эта скорость достигает максимума (T_{max}), который пропорционален СКФ в данный момент времени

при которой все рецепторные участки на мембране оказываются занятыми, и является *пороговой*: дальнейшее повышение концентрации на реабсорбции не отразится. В то же время котранспорт можно ускорить, увеличив натриевую нагрузку канальцевой жидкости (см. клубочково-канальцевое равновесие). В этом случае, *несмотря на достижение пороговой концентрации, T_{max} возрастает пропорционально скорости транспорта Na^+*. Все это дает большое физиологическое преимущество. Поскольку почечный порог глюкозы вдвое выше ее нормальной концентрации в плазме, потеря ее организмом при потреблении богатой углеводами пищи не опасна. Более того, сопряженная реабсорбция глюкозы и натрия сводит к минимуму ее потери при повышении СКФ.

Другие углеводы. *Сахароза* и *лактоза* подобно полифруктозиду инулину (с. 790) не реабсорбируются в почках. Они свободно фильтруются и полностью выводятся с фильтратом. В то же время дисахариды *мальтоза* и *трегалоза* расщепляются локализованными в щеточной каемке ферментами мальтазой и трегалазой с образованием глюкозы, которая может реабсорбироваться.

Фосфат. Фосфат реабсорбируется почти исключительно в *проксимальном канальце* путем вторичного активного котранспорта с Na^+ в отношении 1:2. Это еще одна транспортная система с типичными *пороговыми* признаками. В случае глюкозы почечный порог намного превышает ее нормальную плазматическую концентрацию, и почки обычно не играют никакой роли в регуляции последней. С другой стороны, гормоны, влияющие на уровень глюкозы в плазме (инсулин, глюкагон, адреналин), не оказывают непосредственного воздействия на ее транспорт в почках. С фосфатом дело обстоит иначе. Его пороговая почечная концентрация находится в пределах нормальной плазматической, поэтому почки играют ключевую роль в регуляции последней. Эта их функция контролируется гормонально, в первую очередь *паратгормоном* (ПГ). Он не только стимулирует мобилизацию фосфата минерального вещества костей, но и усиливает его выведение почками, *угнетая его реабсорбцию в проксимальных канальцах* с участием цАМФ. Конечный результат действия ПГ – снижение почечного порога для фосфата [27, 33].

Сульфат также реабсорбируется в проксимальном канальце за счет котранспорта. Однако его сродство к транспортному белку невелико, поэтому *почечный порог низок* (0,8–1,2 ммоль/л). Это обусловливает низкое содержание фосфата во внеклеточной жидкости, что важно для поддержания кислотно-щелочного равновесия. Сульфат–ион серной кислоты (продукта расщепления белков), которая сразу после образования нейтрализуется. Почки выделяют его в виде нейтральной соли, одновременно удаляя избыток H^+ и возвращая организму бикарбонат, использованный в буферных системах (с. 801).

Аминокислоты. Пути аминокислот и глюкозы в почках очень сходны. Реабсорбция аминокислот почти целиком осуществляется в *проксимальном канальце* путем *вторичного активного котранспорта с Na^+*. Транспортные белки щеточной каемки стереоспецифичны по отношению к различным аминокислотам. Аминокислоты с одинаковой или очень сходной пространственной конфигурацией молекулы обладают сродством к одним и тем же рецепторным участкам, поэтому транспортируются одним и тем же переносчиком. Пока обнаружено семь различных систем переноса:

для «кислых» аминокислот (глутаминовой, аспарагиновой);

для «основных» аминокислот (аргинина, лизина, орнитина);

для «нейтральных» аминокислот:

- цистина и цистеина;
- пролина, оксипролина и глицина;
- глицина;
- фенилаланина, лейцина, изолейцина, триптофана и метионина;
- таурина, ГАМК и β-аланина.

Врожденная или приобретенная недостаточность одной из этих транспортных систем усиливает экскрецию с мочой аминокислот соответствующей группы (*гипераминоацидурия*). При росте плазма-

тической концентрации какой-либо аминокислоты насыщение специфичной для нее транспортной системы повышает экскрецию не только ее самой, но и всех других аминокислот, принадлежащих к той же группе [46].

Транспорт бикарбоната и протонов

Бикарбонат. Как показано на рис. 30.13, основная часть бикарбоната реабсорбируется из фильтрата в *проксимальном извитом канальце* с помощью **карбоангидразного механизма** [35]. Этот процесс зависит от секреции в просвет канальца ионов H^+ за счет Na^+-H^+-антипорта, движущей силой которого служит электрохимическая разность потенциалов для ионов Na^+ (с. 795). Таким образом, поглощение бикарбоната также *сопряжено с активной реабсорбцией натрия*. В результате этого активного транспорта концентрация бикарбоната в конце проксимального канальца снижается в норме приблизительно до 5 ммоль/л. В этом участке нефрона существует *динамическое равновесие*: стенка канальца до определенной степени проницаема для ионов бикарбоната (примерно вдвое меньше, чем для Cl^-), поэтому активному их «накачиванию» в клетки противостоит обратное «просачивание» за счет пассивной диффузии. Это равновесие выражается уравнением

$$J_{акт} = П(C_{пл} - C_{кж}), \qquad (19)$$

где $J_{акт}$ – скорость активного всасывания; П – проницаемость, $C_{пл}$ – концентрация в плазме, а $C_{кж}$ – равновесная концентрация в канальцевой жидкости.

Этот *механизм «накачивания-просачивания»* [55] поддерживает градиент концентрации ионов бикарбоната на уровне около 20 ммоль/л. К концу проксимального извитого канальца всасывается около 60% фильтрата, а концентрация в нем HCO_3^- снижается до 1/5 исходной, поэтому лишь около 8% отфильтрованного бикарбоната достигает петли Генле. Это количество реабсорбируется главным образом в толстом сегменте ее нисходящего колена. Однако способность к реабсорбции бикарбоната в этой части нефрона ограничена, а в дистальном извитом канальце и собирательной трубочке она еще меньше. Поэтому в тех случаях, когда в конце проксимального извитого канальца концентрация HCO_3^- в канальцевой жидкости оказывается повышенной, эти ионы выводятся с мочой. Результат исключительно важен: *сочетание ограниченной градиентом реабсорбции в проксимальном извитом канальце и низкой всасывающей способности последующих участков нефрона* позволяет почке регулировать кислотно-щелочное равновесие (см. с. 803).

Ионы водорода. В процессе обмена веществ в организме здорового человека за сутки образуется *60–100 ммоль* H^+. Эти ионы должны удаляться через почки, так как организм способен переносить присутствие лишь следовых их количеств. При поступлении в канальцы клубочкового фильтрата его pH равен 7,4 т. е. не отличается от pH плазмы крови. В начальном отделе проксимального канальца он снижается до 6,7, поддерживается на этом уровне на протяжении большей части нефрона (рис. 30.19) и только в самом его конце падает до 5,7, а в крайне редких случаях очень сильного ацидоза – до 4,5. Но даже при такой кислотности концентрация ионов H^+ составляет всего 0,03 ммоль/л, т. е. в свободном виде экскретируется только 0,05% их количества, образующегося в процессе обмена веществ. Несмотря на столь малое содержание H^+, *подкисление канальцевой жидкости* имеет исключительно важное значение. Оно необходимо не только для реабсорбции бикарбоната, но и для регенерации бикарбонатной буферной системы во всем организме. Более того, эта кислотность регулирует экскрецию кислот в нейтральной форме с помощью аммиачного механизма, а также в так называемой титруемой форме (см. ниже). Хотя почками за сутки выводится всего 0,1 ммоль протонов, способность нефронов к их секреции довольно значительна, особенно в проксимальных извитых канальцах. Бóльшая часть бикарбоната реабсорбируется в буферной форме, при этом на каждую его молекулу требуется один ион H^+. За сутки почки возвращают организму 4–4,5 моль бикарбоната, а для нейтрализации этого количества требуется скорость секреции протонов, которая втрое выше, чем при образовании соляной кислоты в желудке [31, 47, 50].

Титруемые кислоты. «Титруемыми» называются кислоты, *экскретируемые в нейтральной форме за*

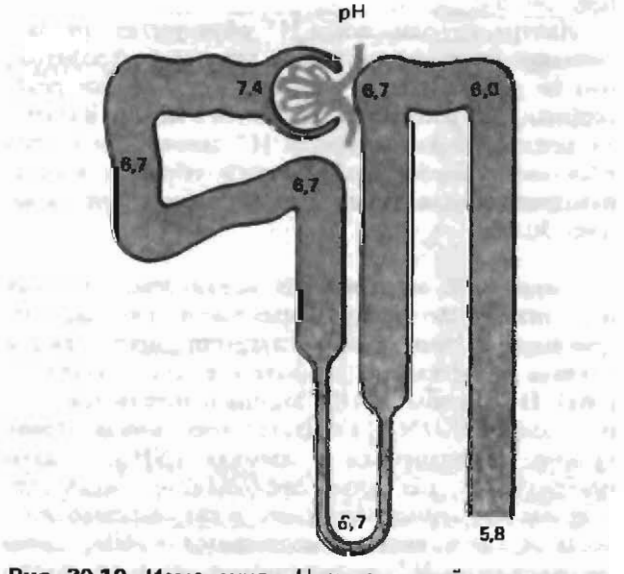

Рис. 30.19. Изменения pH канальцевой жидкости на протяжении нефрона

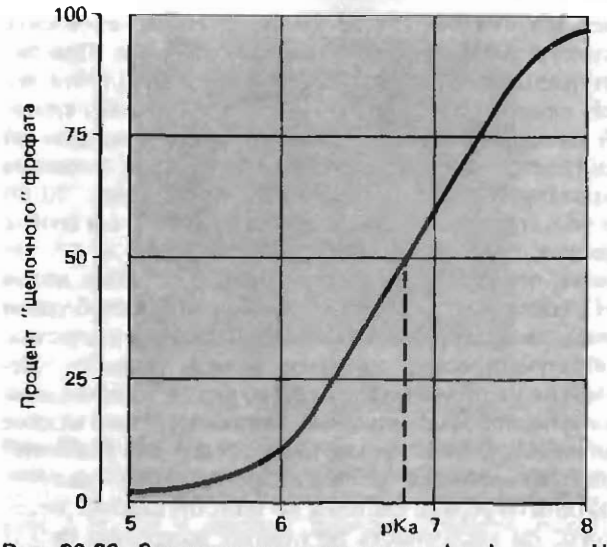

Рис. 30.20. Зависимость диссоциации фосфата от pH. При кислом pH преобладает $H_2PO_4^-$, а при щелочном – HPO_4^{2-}. При pH 6,8 (pK_a) два аниона присутствуют в одинаковых количествах

счет буферных соединений. Для определения их количества *титруют мочу основанием.* Важнейшее буферное соединение – **фосфат,** который в избытке образуется в процессе белкового и фосфолипидного обмена. Вследствие низкого почечного порога (с. 800) этот избыток не реабсорбируется из канальцевой жидкости и выводится с мочой. При pH 7,4 75% фосфата находится в форме ионов HPO_4^{2-} (вторичный фосфат), которые по мере падения pH постепенно превращаются в $H_2PO_4^-$ (*первичный фосфат*) и при pH 5,8 на 90% переходят в эту форму (рис. 30.20).

Нейтрализуемые ионы H^+ образуются при диссоциации угольной кислоты. Связанные с фосфатом, они не просто рециркулируют, как в случае реабсорбции бикарбоната, а выводятся с мочой. В сумме на каждый экскретируемый H^+ *заново образуется один ион бикарбоната,* и таким образом восстанавливается содержание последнего в организме (рис. 30.21).

Аммиачный механизм. В канальцевых клетках под действием митохондриальной глутаминазы основная аминокислота глутамин превращается сначала в глутамат$^-$, а затем в кетоглутарат$^{2-}$ [46а]. На каждом из этих этапов отщепляется один ион *аммония* (NH_4^+). Часть этих ионов, теряя протон, превращается в аммиак (NH_3). Будучи нейтральным, тот легко диффундирует через апикальные клеточные мембраны в канальцевую жидкость и здесь вновь превращается в NH_4^+, присоединяя ионы H^+, секретируемые сюда же другим путем (Na^+-H^+-антипорт). Очевидно, однако, что NH_4^+ может проникать через стенку канальца и без предварительного превращения в NH_3. Хотя клеточная мембрана менее проницаема для этого иона, чем для аммиака, концентрация NH_4^+ в канальцевых клетках более чем на два порядка выше. В канальцевой жидкости ионы NH_4^+ могут заменять Na^+ при нейтрализации избытка анионов (например, SO_4^{2-}), подлежащих экскреции.

Глутарат$^{2-}$ в свою очередь, взаимодействуя с двумя ионами H^+, дает CO_2 и глюкозу. Необходимые для этой реакции протоны образуются наряду с HCO_3^- в реакции CO_2 с H_2O, катализируемой карбоангидразой. В конечном счете **на каждый экскретируемый ион аммония образуется один ион бикарбоната.** Чем больше аммиака переходит из клетки в канальцевую жидкость и больше образуется в ней NH_4^+, тем больше секретируется H^+. Однако ионы H^+ взаимодействуют и с другими присутствующими в растворе буферными соединениями, поэтому канальцевая жидкость постепенно подкисляется. Действительно, существует почти линейная зависимость между pH выделяемой мочи и содержанием в ней аммония (рис. 30.22). В норме аммиачный механизм выделяет за сутки в электронейтральной форме 30–50 ммоль H^+ [18, 44].

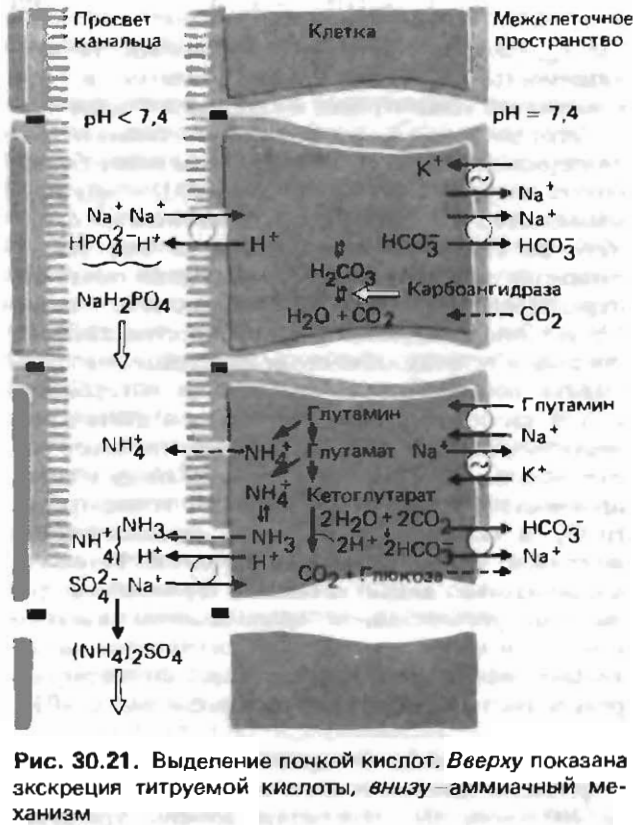

Рис. 30.21. Выделение почкой кислот. *Вверху* показана экскреция титруемой кислоты, *внизу* – аммиачный механизм

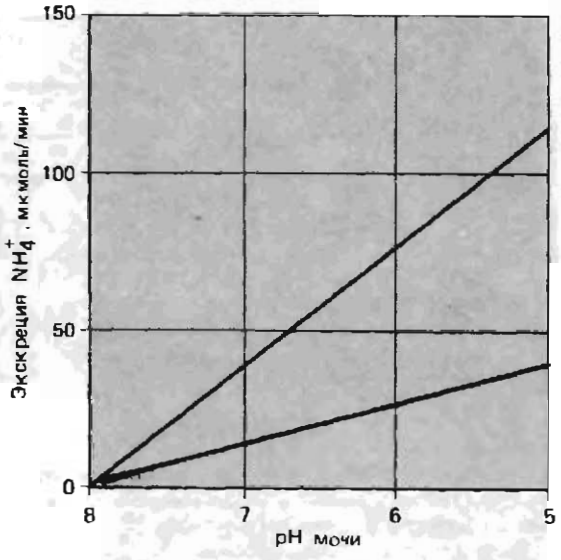

Рис. 30.22. Взаимосвязь между pH мочи и экскрецией почками аммиака при кислотно-щелочном равновесии (*красная линия*) и хроническом метаболическом ацидозе (*черная линия*) (по [5] с изменениями)

Почечная компенсация кислотно-щелочного дисбаланса. При необходимости (например, при диабетическом ацидозе) *скорость экскреции аммония может повыситься в 10 раз* (рис. 30.22). Это обеспечивается зависимостью от pH глутаминового обмена: при подкислении возрастает активность глутаминазы. В результате усиливается образование NH_3, *удаляющего* H^+, а за счет этого восстанавливается упавшее при ацидозе содержание бикарбоната в организме.

Не менее важную роль в восстановлении кислотно-щелочного равновесия играет регуляция *реабсорбции* HCO_3^-. Механизм этой регуляции определяется основными ограничениями транспортных процессов (с. 801).

Например, если **метаболический алкалоз** ведет к повышению концентрации бикарбоната в плазме, максимум, на что способны компенсаторные механизмы проксимального канальца, – сохранение обычной разности концентраций этого иона между канальцевой жидкостью и межклеточным пространством. Следовательно, в дистальные отделы нефрона поступает жидкость с необычно высоким содержанием бикарбоната, а так как его реабсорбция здесь ограничена, HCO_3^- *выводится с мочой* (рис. 30.23, *Б*).

При **метаболическом ацидозе** концентрация бикарбоната в плазме и канальцевой жидкости, напротив, понижена, но при сохранении нормального градиента реабсорбируется больше HCO_3^- (рис. 30.23, *В*). При **респираторном ацидозе** повышение P_{CO_2} снижает pH и в клетках, так что становится больше H^+ для ионообменного насоса, закачивающего HCO_3^- в клетки. В результате поддерживается *более высокий бикарбонатный градиент* (рис. 30.23, *Г*). Таким образом, при обеих формах ацидоза реабсорбция бикарбоната усиливается, но одновременно удаление H^+ стимулирует его ресинтез в клетках почек (с. 801). Эти механизмы продолжают действовать до тех пор, пока не восстановится нормальное динамическое равновесие и ацидоз не будет компенсирован.

Наконец, при **респираторном алкалозе** падение P_{CO_2} приводит к повышению в клетках pH. В связи с дефицитом H^+ ослабляется ионообменная реабсорбция бикарбоната и *разность его концентраций между канальцевой жидкостью и межклеточным пространством снижается*. Избыток бикарбоната в канальцевой жидкости выводится с мочой (рис. 30.23, *Д*).

Транспорт азотистых веществ

В процессе обмена белков в организме наряду с фосфатом, сульфатом и H^+ образуются азотистые

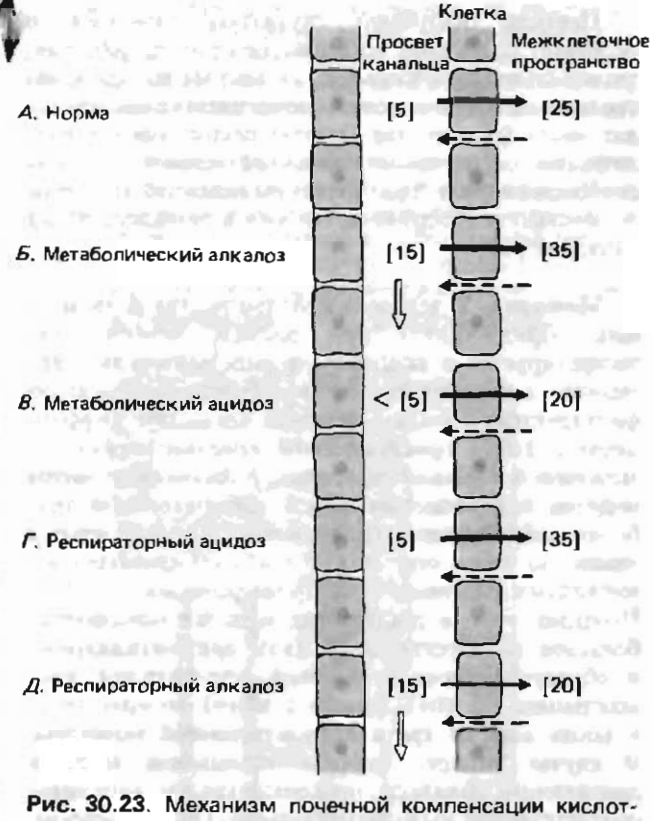

Рис. 30.23. Механизм почечной компенсации кислотно-щелочного дисбаланса. Градиент концентрации бикарбоната, поддерживаемый за счет активного транспорта, показан *сплошными стрелками*, а пассивный обратный перенос – *штриховыми*. Цифры в квадратных скобках – концентрация бикарбоната (ммоль/л)

соединения, которые также должны выводиться через почки. Два таких вещества – *креатинин* (с. 790) и *аммиак* (с. 802) уже упоминались. Кроме того, к этой категории относятся различные соединения малой и средней молекулярной массы, среди которых наибольшее значение имеют *мочевина* и *мочевая кислота*. В моче присутствуют также следы *белка*.

Белки и пептиды. Белки, как уже отмечалось (с. 790), в основном задерживаются клубочковым фильтром. Концентрация их в канальцевой жидкости составляет лишь около 1% плазматической. В связи с большим объемом фильтрата общее количество профильтровавшегося за сутки белка доходит до нескольких граммов, но с мочой выводится не более 1% этой величины. Реабсорбция белка происходит главным образом в проксимальном канальце. Крупные белки поглощаются клетками путем *эндоцитоза*; образующиеся при этом вакуоли сливаются с лизосомами, содержащими ферменты, которые в конечном итоге расщепляют белки.

Пептиды (например, глутатион, карнозин) и особенно пептидные гормоны (например, инсулин, ангиотензин, паратгормон), молекулы которых настолько малы, что почти беспрепятственно проходят через фильтр, так быстро расщепляются различными *пептидазами щеточной каемки*, что высвобождающиеся при этом аминокислоты почти полностью реабсорбируются уже в проксимальном канальце [46].

Мочевина. У человека и большинства позвоночных образующийся при распаде белков азот экскретируется в основном в виде мочевины. Эта мелкая электронейтральная молекула свободно фильтруется, но одновременно так легко диффундирует, что *в проксимальном канальце около 1/3 мочевины возвращается в кровь. В дистальной части нефрона* и в концевом отделе собирательной трубочки диффузионная проницаемость для мочевины низка, но здесь она может реабсорбироваться по механизму *следования за растворителем* (с. 795). Поэтому, если в дистальных отделах всасывается большое количество воды (как при антидиурезе) и образуется моча с высокой осмотической концентрацией (с. 808), вместе с водой возвращается в кровь **еще до трети отфильтрованной мочевины.** В случае водного диуреза всасывание воды в дистальном канальце прекращается, и мочевины соответственно выводится больше. Таким образом, *ее экскреция зависит от диуреза*. На рис. 30.24 это представлено в виде клиренса мочевины. Через фильтр она проходит с такой же скоростью, как индикаторное вещество инулин (с. 789). Однако ее

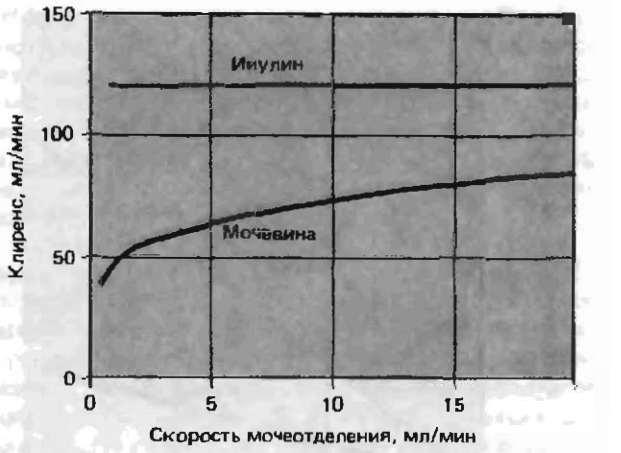

Рис. 30.24. Зависимость клиренса мочевины от скорости образования мочи. Он сравнивается с не зависящим от диуреза клиренсом инулина

клиренс всегда меньше по крайней мере на 1/3, поскольку именно эта доля реабсорбируется в проксимальном канальце независимо от диуреза. Еще 1/3 может реабсорбироваться в дистальных отделах нефрона, когда при резко выраженном антидиурезе поглощение здесь воды, а следовательно, и увлекаемой ею мочевины достигает максимума. С ослаблением реабсорбции воды и увеличением диуреза экскреция мочевины растет.

Мочевина – нетоксичное, инертное вещество, поэтому ее концентрация во внеклеточной жидкости не имеет существенного значения и *не регулируется специальным механизмом*. Ее плазматическая концентрация зависит от распада белков и СКФ (рис. 30.25).

Мочевая кислота. В виде мочевой кислоты у человека выводится только 5% азота. Однако это соединение имеет большое клиническое значение, поскольку связано с возникновением *подагры* и образованием *почечных камней* – заболеваниями, получающими в последние десятилетия все большее распространение. Мочевая кислота – конечный продукт обмена пуринов, поэтому ее концентрация всегда повышается, когда пища богата компонентами клеточных ядер (т. е. включает много мяса, особенно внутренних органов).

Мочевая кислота *свободно фильтруется*. Подобно другим органическим кислотам (с. 806), она также извлекается из околоканальцевой крови клетками *проксимальных канальцев* и *секретируется* в канальцевую жидкость. Однако одновременно она здесь же *реабсорбируется*, поэтому в конце этого отдела ее примерно столько же, сколько исходно отфильтровалось. В *нисходящем колене петли Генле* преобладает реабсорбция и до вершины этой структуры доходит лишь около 10% мочевой кислоты.

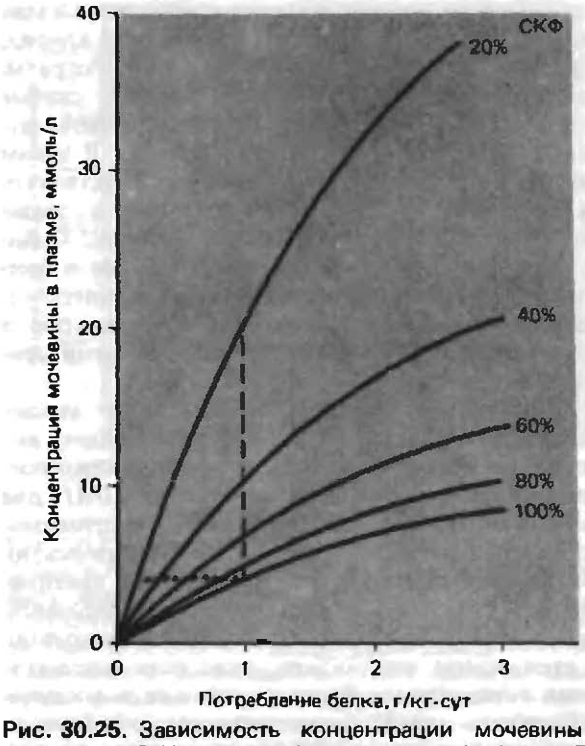

Рис. 30.25. Зависимость концентрации мочевины в плазме от СКФ и потребления с пищей белка. При неизменном потреблении белка (*штриховая линия*) концентрация мочевины возрастает, когда СКФ падает ниже нормы, принятой за 100%. При адекватном снижении потребления белка концентрация мочевины в плазме может оставаться «нормальной» независимо от СКФ (*пунктирная линия*)

Именно это количество выделяется с мочой, так как дистальные отделы нефрона для мочевой кислоты практически непроницаемы (рис. 30.26). Падение концентрации мочевой кислоты еще до того, как она пройдет через отделы нефрона, расположенные в почечном сосочке, важно по двум причинам: ее *растворимость в воде*, во-первых, *ограничена*, а во-вторых, *зависит от pH*. pKa мочевой кислоты равен 5,8, поэтому при нормальном pH крови (7,4) она почти полностью диссоциирована до урат-аниона. Если бы, достигнув вершины петли Генле, где самая высокая в организме концентрация натрия (с. 808), канальцевая жидкость содержала слишком много урата, то, поскольку связанная с растворимостью величина (*L*)

$$L = [Na^+] \cdot [урат^-] \qquad (20)$$

ограничена пределом, существовал бы постоянный риск выпадения здесь осадка.

Диссоциированная до урата, мочевая кислота в *20 раз более растворима, чем в недиссоциированной форме*. Однако канальцевая жидкость, проходя через дистальный отдел нефрона, уменьшается в объеме и продолжает подкисляться (рис. 30.19), поэтому концентрация мочевой кислоты возрастает, а ее диссоциация подавляется. В собирательной трубочке, где pH равен 5,8, она на 50% не диссоциирована; при pH 4,5 эта доля возрастает до 95%. Таким образом, реабсорбция мочевой кислоты в нисходящем колене петли Генле, т. е. до достижения канальцевой жидкостью двух названных выше опасных участков, действует как своего рода предохранительный клапан.

Почечные камни

Уратные камни. При нормально функционирующих почках pH мочи редко падает ниже 5,8 (рис. 30.19). У лиц, предрасположенных к образованию уратных камней, этот показатель часто заметно снижен, поэтому в ней выше количество плохо растворимой мочевой кислоты (см. выше). Кроме того, накопление и осаждение мочевой кислоты в мозговом веществе почки и мочевыводящих путях, по-видимому, связаны с недостаточной реабсорбцией урата в нисходящем колене петли Генле. Мочевая кислота, поступившая в прямой сосуд, концентрировалась бы по принципу противоточной диффузии (с. 788) и накапливалась в вершине почечного сосочка, если бы непрерывно не уносилась кровью. Этому транспорту способствует связывание определенного ее количества с мембраной эритроцитов. У лиц, предрасположенных к образованию уратных камней и развитию почечной формы подагры (отложению мочевой кислоты в почечной ткани), связывающая способность эритроцитов понижена.

Оксалатные камни. Щавелевая кислота – это еще один конечный продукт обмена, который вследствие *низкой растворимости в воде* имеет тенденцию осаждаться с образованием *камней*. Оксалат подобно мочевой кислоте секретируется и реабсорбируется в проксимальном канальце. В результате его содержание в конце этого отдела

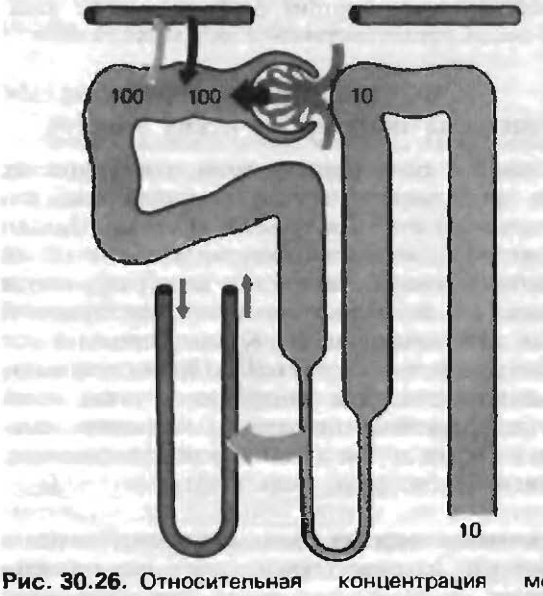

Рис. 30.26. Относительная концентрация мочевой кислоты и направления ее переносов в разных частях нефрона

на 25% выше количества, отфильтрованного в клубочке. Дистальные части нефрона для оксалата почти непроницаемы, поэтому столько же его и выводится с мочой. Концентрация его в канальцевой жидкости, обусловленная фильтрацией и секрецией, напрямую зависит от плазматической. В связи с этим люди, предрасположенные к образованию оксалатных камней, должны ограничивать потребление «щавелевокислой» пищи (например, ревеня, шпината, шоколада), а также веществ, усиливающих метаболическое образование оксалата (например, витамина С, теофиллина).

Цистиновые камни. Цистин – наименее растворимая из всех аминокислот. Тем не менее образование из нее камней крайне редко обусловлено нарушением самой цистин-цистеиновой системы. Как правило, эта патология возникает при недостаточности систем транспорта «основных» аминокислот (с. 800), когда в крови и канальцевой жидкости повышается концентрация аргинина, лизина и орнитина. Они достаточно хорошо растворимы в воде и не выпадают в осадок, но насыщают цистеиновую систему, к которой имеют некоторое сродство, и вытесняют цистин из мест его реабсорбции. В результате концентрация цистина растет, и он образует осадок.

Фосфатные камни. Осаждение фосфата чаще всего связано с воспалительными процессами в мозговом веществе почек. Растворимость фосфата повышается с увеличением кислотности среды. Если непосредственное повреждение дистальных канальцев и собирательных трубочек нарушает местный градиент pH, канальцевая жидкость прекращает подкисляться. К падению кислотности и осаждению фосфатов ведет также бактериальное разложение, усиливающее выделение аммиака (действующего как основание) в канальцевую жидкость.

Другой важный фактор – *преобладание среди катионов* Ca^{2+}. Кальциевые соли обычно менее растворимы, чем, например, натриевые, поэтому фосфат и оксалат выпадают в осадок преимущественно в виде солей кальция.

Секреция экзогенных органических веществ

Мочевая и щавелевая кислоты отличаются от прочих органических кислот организма тем, что *секретируются в проксимальном канальце*. Однако таким же образом может секретироваться и целый ряд **слабых органических кислот,** не образующихся у человека, но, по-видимому, сходных по строению с двумя названными выше. К ним относятся парааминогиппуровая кислота (ПАГ), рентгеноконтрастные вещества типа диодраста, а также некоторые лекарственные препараты, например пенициллин и многие другие антибиотики, сульфонамид, диуретики, барбитураты и др. [58].

Механизмы секреции таких соединений основаны, очевидно, на присутствии одного или нескольких типов *анионообменников на базолатеральной* поверхности клеток проксимального канальца (рис. 30.13). При их участии из клеток выводятся такие анионы, как бикарбонат, и, возможно, хлорид, а внутрь поступают метаболические субстраты. Основные среди них в этой части нефрона – слабые органические кислоты типа α-кетоглутаровой, фумаровой или свободных жирных кислот. В таком анионном антипорте могут, очевидно, участвовать также мочевая и щавелевая кислоты, а также упоминавшиеся выше чужеродные вещества. Однако, поскольку последние не используются в клеточном обмене, они накапливаются в цитозоле, достигая равновесия с канальцевой жидкостью в соответствии со своими электрохимическими градиентами.

Концентрации мочевой и щавелевой кислот в канальцевой жидкости не бывают слишком высокими, поскольку возможен их обратный перенос. Однако концентрация здесь веществ типа *ПАГ*, для которых стенка канальца практически непроницаема, может в пять раз превышать плазматическую. Пока последняя низка, они продолжают накапливаться в канальцевой жидкости до определенной *максимальной концентрации* (примерно 3,5 ммоль/л). Ее превышение невозможно, даже если плазматическая концентрация будет расти. Как и в случае реабсорбции глюкозы, это называют «*транспортным максимумом*», но такой термин опять-таки не очень удачен, поскольку под ним часто неправильно понимают максимальное количество вещества, которое может быть перенесено. Однако лимитирующий фактор здесь не количество, секретируемое в единицу времени, а *максимальная концентрация в канальцевой жидкости*, поэтому *транспортный максимум пропорционален СКФ*. Чем больше объем жидкости, в котором растворено вещество, тем больше его накапливается при максимальной концентрации (рис. 30.27).

Клиренс ПАГ. При концентрации ПАГ ниже максимальной до 90% ее извлекается из почечной крови путем фильтрации и, особенно, секреции. Поскольку клиренс (с. 790) вещества определяется объемом плазмы, из которого оно удаляется, у ПАГ он *приблизительно пропорционален почечному плазмотоку*. Следовательно, в сочетании с гематокритом этот показатель можно использовать для оценки *скорости почечного кровотока*. Раньше таков был стандартный метод проверки функции почек, но затем его заменили более простые.

Вся ПАГ, накопившаяся в канальцевой жидкости, выделяется с мочой, но другие органические кислоты могут до некоторой степени диффундировать обратно. Часто *в недиссоциированном виде они имеют относительно высокую растворимость в липидах* и потому легко проходят через биологические мембраны («неионная диффузия»). Поскольку

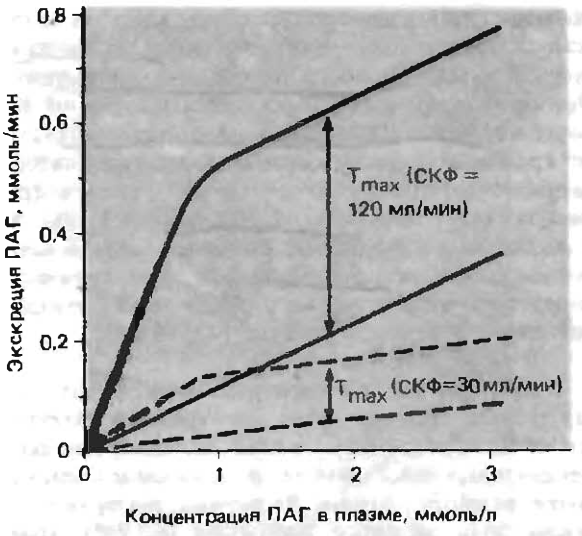

Рис. 30.27. Зависимость экскреции ПАГ от ее концентрации в плазме и СКФ. Разность между скоростями фильтрации (*черные линии*) и экскреции (*красные линии*) соответствует скорости секреции в просвет канальца. При определенной концентрации ПАГ в плазме ее содержание в канальцевой жидкости достигает максимума. При дальнейшем росте плазматической концентрации ПАГ скорость ее переноса (T_{max}) уже не повышается, но при изменениях СКФ T_{max} меняется пропорционально

ку степень диссоциации таких слабых электролитов зависит от pH среды и их pKa, с увеличением кислотности канальцевой жидкости усиливается их обратная диффузия. Эту ситуацию следует учитывать в клинике. Например, в случае передозировки барбитуратов следует как можно сильнее подщелочить канальцевую жидкость (путем введения бикарбоната с одновременным ингибированием карбоангидразы). С другой стороны, при лечении почечной инфекции антибиотиками нужно поддерживать максимально высокую кислотность канальцевой жидкости, чтобы воспрепятствовать диссоциации слабой кислоты. Это позволит добиться максимального содержания лекарства в проникающей через мембраны форме, и таким образом повысить его концентрацию в ткани.

30.6. Регуляция концентрации мочи

Экскреция воды

Осмолярность. Осмотическое давление раствора зависит от количества растворенных в нем частиц; *1 осмоль* соответствует $6{,}06 \cdot 10^{23}$ таких частиц (1 моль недиссоциирующего вещества). Когда осмотическую концентрацию относят к объему растворителя (осмоль/л), ее называют **осмолярностью**, а когда к массе растворителя (осмоль/кг) – **осмоляльностью.**

Осмолярность в канальцах. При потреблении слишком большого количества жидкости ее избыток должен выводиться. Как отмечалось на с. 796, в *толстом сегменте восходящего колена петли Генле* NaCl реабсорбироваться может, а вода – нет. В результате *канальцевая жидкость становится гипотоничной* относительно плазмы крови: ее осмолярность (290 мосмоль/л) падает примерно в семь раз (до $\approx$ 40 мосмоль/л). В конце петли Генле еще присутствует 20–25% исходного объема фильтрата (рис. 30.9). В случае максимального *водного диуреза* это количество остается почти неизменным до конца нефрона. При этом моча выделяется со скоростью 30 мл/мин и содержит минимум осмотически активных веществ. Однако в норме основная функция почек состоит в удалении последних, поэтому уровень водного диуреза намного ниже.

Действие АДГ. Количество воды, реабсорбированной в дистальном отделе нефрона, а следовательно, и уровень диуреза контролируются **антидиуретическим гормоном (АДГ).** Он образуется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах *гипоталамуса*, путем нейроаксонного транспорта поступает в заднюю долю гипофиза и там накапливается (сс. 793 и 815). Высвобождение АДГ происходит постепенно в ответ на сигналы от *барорецепторов предсердий, а также периферических и центральных осморецепторов печени и гипоталамуса* (см. рис. 31.3), причем всегда в количестве, достаточном только для обеспечения реабсорбции воды в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, поддерживающей ее нормальное содержание в организме. Выделяется только избыточное, т. е. ненужное для поддержания гомеостаза, количество воды [22].

Механизм концентрирования мочи

Вещества, выводимые с мочой. При смешанной диете организм должен выделять в сутки около *1200 мосмоль отходов* (конечных продуктов обмена и т. п). Если бы требовалось, чтобы моча была изотонична плазме, на растворение этих веществ пошло бы более 4 л воды. Однако наш водный баланс более экономичен (и наша общественная жизнь значительно упрощена), поскольку концентрирование мочи позволяет экскретировать ее не более 1,5 л/сутки. При этом концентрация осмотически активных веществ в ней приблизительно втрое выше, чем в плазме.

Для концентрирования мочи в почках используется тот же механизм, что и для ее разведения, а именно *натриевый насос в толстом сегменте восходящего колена петли Генле и АДГ в качестве регулирующего гормона.*

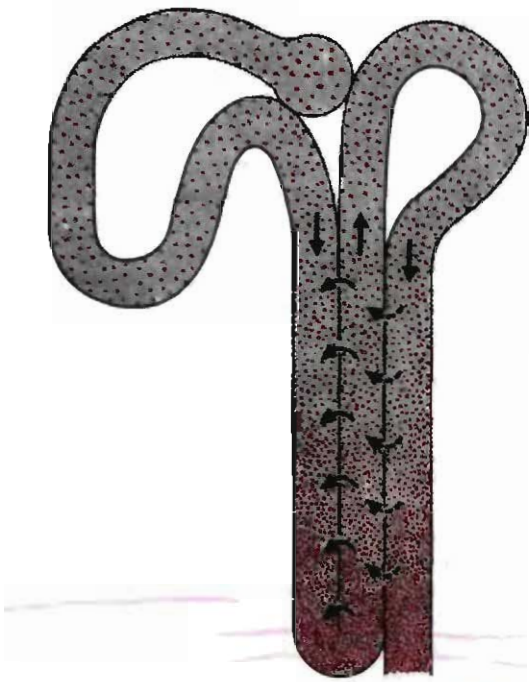

Рис. 30.28. Схема нефрона, иллюстрирующая противоточный механизм в петле Генле. *Сплошными стрелками* показан транспорт NaCl из восходящего колена в нисходящее, *а штриховыми* – выход воды из собирательной трубочки

Принцип противотока. Шпилькообразная форма петли Генле с движением жидкости в противоположных направлениях по лежащим рядом нисходящему и восходящему коленам создает структурную основу концентрирования здесь мочи по принципу противоточного умножения. Как показывает сильно упрощенная схема на рис. 30.28, NaCl перекачивается из восходящего колена петли Генле в нисходящее, поэтому концентрация канальцевой жидкости в последнем все более повышается. Мембрана между двумя коленами водонепроницаема, поэтому происходит разведение раствора в восходящем колене и его концентрирование в нисходящем. Поступающий в нисходящее колено изотонический раствор по мере продвижения к вершине петли Генле становится все более гипертоничным. *На каждом уровне между двумя коленами существует лишь небольшая горизонтальная разность концентраций*, и в восходящем колене натриевый насос может работать *поэтапно* с относительно небольшой затратой энергии. Однако за счет противотока эти отдельные эффекты *умножаются*, создавая очень большую вертикальную разность концентраций между основанием и вершиной петли Генле. Такой градиент важен для окончательного концентрирования мочи, и вот почему. Из восходящего колена в дистальный извитой каналец поступает гипотонический раствор; здесь он за счет осмоса теряет воду, и становится изотоническим, причем объем жидкости наполовину уменьшается. При прохождении раствора по собирательной трубочке к вершине сосочка вода продолжает удаляться по градиенту осмотического давления, поскольку окружающая среда становится все более гипертоничной по отношению к раствору. Здесь, как и в дистальном извитом канальце, *водопроницаемость* стенки *регулируется АДГ*. Его количество определяет концентрацию и объем мочи, покидающей почку в вершине сосочка [42, 60].

Модель процесса концентрирования. Столь простая модель годится лишь для описания основных принципов концентрирования мочи, а реальные механизмы, действующие в мозговом веществе почки, намного сложнее. Во-первых, исключительно важна роль местного *кровотока* (с. 788). Имеет значение также то обстоятельство, что, хотя осмотическая концентрация максимальна в вершине сосочка, необходимая для процесса концентрирования энергия вырабатывается не по всей длине восходящего колена петли Генле, а только в его верхнем, толстом сегменте. И наконец, выделяемая моча – это концентрированный раствор не NaCl, а главным образом *мочевины*.

Рассмотрим схему (все еще сильно упрощенную) на рис. 30.29 [48]. В ней допускается, что прямые сосуды в высшей степени проницаемы для NaCl, мочевины и воды и составляют вместе с межклеточным пространством единый жидкостный компартмент. *Вслед за NaCl, выкачиваемым из толстого сегмента восходящего колена петли Генле,* в межклеточное пространство из нисходящего колена петли Генле и соседних собирательных трубочек устремляется вода (этот процесс регулируется АДГ). Трубочки относительно непроницаемы для мочевины, поэтому ее концентрация в канальцевой жидкости, достигающей внутренней зоны мозгового вещества, сильно повышается. Здесь проницаемость для мочевины возрастает, и она диффундирует в межклеточное пространство, что обеспечивает осмотическую потерю воды из нисходящего колена. Последнее непроницаемо для NaCl, и концентрация этой соли постепенно повышается к вершине сосочка. В тонком сегменте восходящего колена жидкость попадает в противоположные по проницаемости условия: здесь проницаемость низка для воды и высока для NaCl и мочевины. По градиенту концентрации NaCl диффундирует из петли Генле, а мочевина поступает в нее. У толстого сегмента восходящего колена низкая проницаемость для мочевины, как и у дистального извитого канальца и верхнего сегмента собирательной трубочки, в которых под влиянием АДГ реабсорбируется вода. Таким образом, концентрация мочевины в растворе

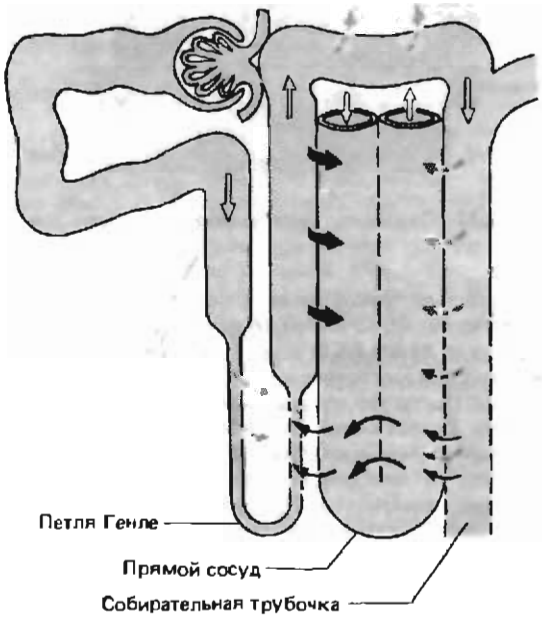

Рис. 30.29. Процесс противоточного концентрирования мочи в мозговом веществе почек. Прямой сосуд с высокой проницемостью для NaCl, мочевины и воды образует единый жидкостный компартмент с межклеточным пространством. Сюда из толстого сегмента восходящего колена петли Генле выводится NaCl, и концентрация мочевины постепенно растет к вершине сосочка. Структуры, проницаемые для мочевины, обозначены штриховой линией. *Белые стрелки* - активный транспорт NaCl; *сплошные стрелки* - перенос мочевины; *штриховые стрелки* - перенос воды

непрерывно повышается, и последняя замещает NaCl, интенсивно реабсорбируемый дистальной частью нефрона, особенно в присутствии альдостерона (с. 797). Следовательно, некоторое количество мочевины челночно перемещается в дистальном отделе нефрона, *перенося энергию для концентрирования мочи из толстого сегмента петли во внутреннюю зону мозгового вещества*. Накоплению мочевины в мозговом веществе способствуют прямые сосуды; в них опять-таки по принципу противоточной диффузии (с. 788) ее концентрация повышается к вершине петли Генле. За счет этого эффекта, в свою очередь, поддерживается на низком уровне градиент концентрации между кровью и жидкостью в собирательной трубочке. Итак, *концентрирование мочи, выделяемой почками, осуществляется осмотическим путем за счет транспорта NaCl*, но сам NaCl *замещается мочевиной*; этот конечный продукт обмена выводится растворенным в минимальном объеме воды.

Почечная недостаточность

Важнейшее условие работы почки – образование клубочкового фильтрата. Если его отделяется слишком мало, состояние канальцевых механизмов реабсорбции электролитов, глюкозы или аминокислот, а также секреции K^+, H^+ или аммиака уже не имеет значения. При недостатке фильтрата и адекватного потока жидкости в отдельных участках канальцев все связанные с ними процессы становятся неэффективными. *Критическое сокращение объема клубочкового фильтрата* может наступать внезапно (острая почечная недостаточность) или развиваться в процессе продолжительной болезни (хроническая почечная недостаточность).

Острая почечная недостаточность. Причины этого функционального расстройства внепочечные. При нарушении (нередко всего лишь кратковременном) кровоснабжения почки, вызванном либо потерей крови или жидкости, либо острой сердечной недостаточностью, количество клубочкового фильтрата иногда резко падает. При этом мочеотделение также сильно уменьшается (*олигурия*) или полностью прекращается (*анурия*). При стабилизации кровообращения почечный кровоток обычно скоро нормализуется, но сниженная скорость клубочковой фильтрации с олигурией или анурией могут сохраняться. В результате вещества, выводимые в норме с мочой, задерживаются в организме, и развивается уремия (см. ниже). Если некоторая остаточная фильтрация еще сохраняется, часто возникает *полиурия*, т. е. выделение повышенного объема мочи. В этом случае почка выводит наружу бóльшую часть фильтрата, почти полностью утрачивая способность к реабсорбции и секреции электролитов, а также концентрированию или разбавлению мочи, т. е. к регуляции водно-солевого баланса организма. Все эти нарушения через несколько дней или недель постепенно исчезают, почти или вообще не отражаясь на морфологии почки [12].

Острую почечную недостаточность вызывают не только нарушения кровоснабжения, но и некоторые яды, так называемые *нефротоксины* (например, аминогликозиды и тяжелые металлы). Предполагают, что основная ее причина при этом – изменения клеточного метаболизма [53]. В процессе аэробного обмена в клетках почек образуются *агрессивные промежуточные продукты* (типа супероксидных анионов и перекисей), подлежащие быстрой инактивации. Под действием ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатион-SH-пероксидазы они восстанавливаются до спиртов. Ингибирование последнего фермента приводит к перекисному окислению липидов, а это, в свою очередь, к разрушению мембран (рис. 30.30) – как внутренних митохондриальных, на которых происходит синтез АТФ, так и клеточных со встроенными в них Na^+-K^+-АТФазой и другими молекулярными структурами, участвующими в транспорте ионов [53]. По сравнению с этим *повреждением клеток, затрагивающим процессы образования и превращения макроэргических соединений*, необходимых для канальцевого транспорта, уменьшение объема клубочкового фильтрата менее опасно с точки зрения поддержания жизнедеятельности. Низкая скорость клубочковой фильтрации иногда обусловлена механизмом обратной связи с канальцами (см. плотное пятно, с. 787) [11].

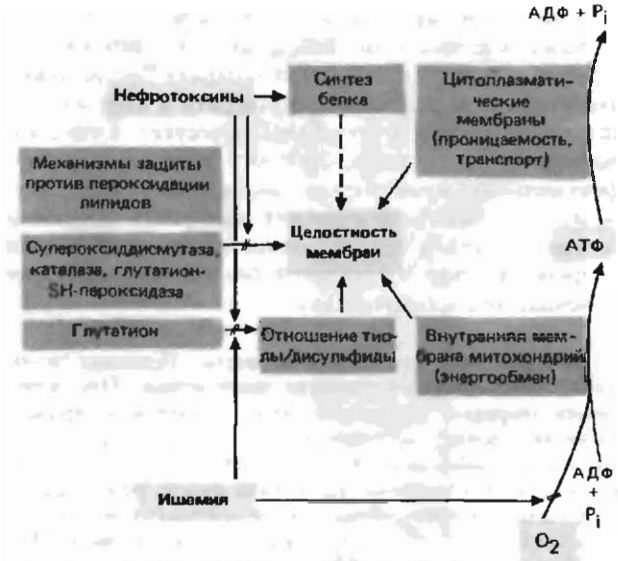

Рис. 30.30. Влияние кислородной недостаточности или нефротоксинов на энергетический обмен и мембранные функции; эффект связан с нарушением механизмов защиты против перекисного окисления липидов

Хроническая почечная недостаточность. Постепенное снижение объема клубочкового фильтрата (например, при хроническом гломерулонефрите или закупорке кровеносных сосудов) ведет к хронической почечной недостаточности с клинической картиной **уремии**.

Хотя последний термин означает присутствие в крови избыточного количества мочевины, сама она не так важна. Будучи конечным продуктом обмена, она практически не токсична даже в высокой концентрации (см. с. 804). Но повышенное содержание мочевины при уремии может указывать на нарушение почечной экскреции других веществ, избыток которых в жидкостях тела опасен (например, гуанидина, фенолов, различных полипептидов и т. п.), поскольку чреват разнообразными функциональными нарушениями работы ЦНС, сердца, пищеварительного тракта, скелета, а также общего метаболизма и кроветворения.

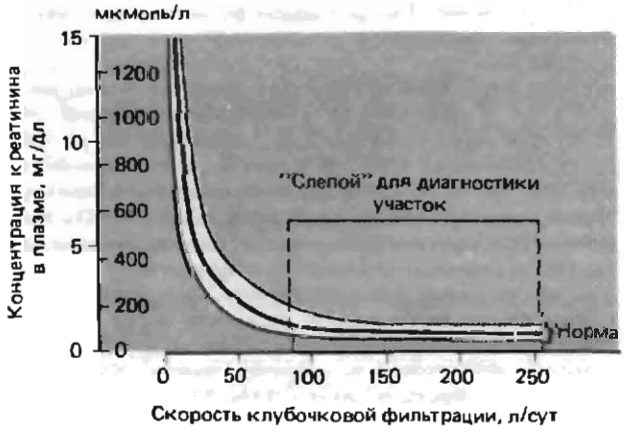

Рис. 30.31. Зависимость концентрации креатинина в плазме от скорости клубочковой фильтрации

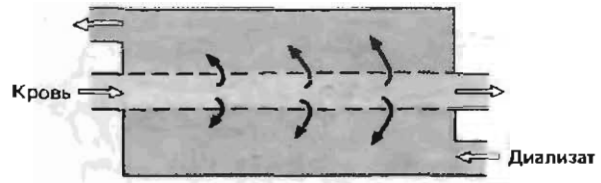

Рис. 30.32. Принцип экстракорпорального гемодиализа

К счастью, почки очень хорошо *приспосабливаются* к ограничению клубочковой фильтрации. Даже у здоровых людей после 40 лет СКФ неуклонно уменьшается и между 80 и 90 годами составляет лишь половину первоначальной величины. Но ни это, ни удаление одной почки не вызывает уремии. Вторая почка или оставшиеся *интактными нефроны гипертрофируются*, каждый нефрон образует больше фильтрата, а способность канальцев к реабсорбции и секреции повышается. Прогрессирующая почечная недостаточность развивается только после падения СКФ ниже 40% нормы. При дальнейшем ее уменьшении внеклеточная концентрация веществ, удаляемых только через клубочки (например, креатинина), экспоненциально повышается (рис. 30.31). Затем почки постепенно утрачивают способность выводить отходы, участвовать в осморегуляции и поддерживать водно-солевое равновесие.

Диализ. При острой или хронической почечной недостаточности применяют аппаратуру, позволяющую удалять из организма конечные продукты обмена, избыток воды и солей. Старейший и самый распространенный метод – *экстракорпоральный гемодиализ*: кровь из артерии больного пропускают через систему искусственных полупроницаемых мембран и направляют в вену (рис. 30.32). В противоположном направлении снаружи от мембраны течет раствор, содержащий важнейшие электролиты сыворотки в тех концентрациях, в которых они должны присутствовать в крови здорового человека. По градиенту концентраций между кровью и диализным раствором «ненужные» вещества переходят в диализат до тех пор, пока этот градиент не исчезнет.

30.7. Литература

Учебники и руководства

1. *Brenner B. M., Rector F. C.* (eds). The Kidney, Vol. I, II. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1976.
2. *Deetjen P., Boylan J. W., Kramer K.* Physiology of the Kidney and of Water Balance, Springer, New York, Heidelberg, Berlin, 1975.
3. *Greger R., Lang F., Silbernagl S.* (eds.) Renal transport of organic substrances. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1981.
4. Massry S., Glassock R. (eds.). Textbook of Nephrology Vol. I + II, 2. Ed., Williams + Wilkins, Baltimore, 1989.
5. *Orloff J., Berliner R. W.* Renal Physiology, Section 8 in Handbook of Physiology. Am. Physiol. Soc., Washington D. C., 1973.
6. *Pitts R. F.* Physiology of the Kidney and of Body Fluids, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1972.
7. *Sarre H. J., Gessler H.* (eds.). Nierenkrankheiten 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986.
8. *Seldin D. W., Giebisch G.* (eds). The Kidney, Physiology and Pathophysiology Vol. I, II. Raven Press. New York, 1985.

9. *Siegenthaler W.* (ed.). Klinische Pathophysiology 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982.

Оригинальные статьи и обзоры

10. *Baeyer von H., Deetjen P.* Renal glucose transport. *D. W. Seldin u. G. Giebisch* (eds.). The Kidney Vol. II, pp. 1663–1675, Raven Press, New York, 1985.
11. *Blair-West J. R.* Renin-angiotensin system and sodium metabolism. In: *K. Thurau* (ed.), Int. Rev. Physiol. Kidney and urinary tract physiology II, Vol. 11, pp. 95–143, University Park Press. Baltimore, 1976.
12. *Blantz R. C.* Intrinsic Renal Failure: Acute, *D. W. Seldin a. G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1863–1884. Raven Press, New York, 1985.
13. *Carafoli E.* The regulation of the cellular functions of Ca^{2+}. In: *F. Bronner* and *J. W. Coburn* (eds.). Disorders of mineral metabolism, calcium physiology, Vol. II, pp. 1–42. Academic Press, New York, 1982.
14. *Deetjen P., Kramer K.* Die Abhängigkeit des O_2-Verbrauches der Niere von der Na-Rückresorption. Pflügers Arch., Europ. J. Physiol., **273**, 636–650 (1961).
15. *Dunn M. J., Hood V. L.* Prostaglandins and the kidney. Am. J. Physiol., **233**, F 169–184 (1977).
16. *Oworkin L. D., Brenner B. M.* Biophysical Basis of Glomerular Filtration. *D. W. Seldin* and *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, pp. 397–426, Raven Press, New York, 1985.
17. *Giebisch G.* Renal tubular control of potassium transport. Klin. Wschr., **57**, 1001–1008 (1979).
18. *Goldstein L.* Ammonia production and excretion in the mammalian kidney. In: *Thurau* (ed.). Int. Rev. Physiol., Vol. 11, pp. 283–316, University Press, Baltimore, 1976.
19. *Gottschalk C. W.* Osmotic concentration and dilution of the urine. Amer. J. Med., **36**, 670 (1964).
20. *Greger R.* Ion transport mechanism in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. Physiol. Rev., **65**, 760 (1985).
21. *Greger R., Schlatter E., Lang F.* Evidence for electroneutral sodium chloride cotransport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. Pflügers Arch., **396**, 308–314 (1983).
22. *Handler J. S., Orloff J.* Antidiuretic hormone. Ann. Rev. Physiol., **43**, 611–624 (1981).
23. *Hierholzer K.* Sodium Reabsorption in the Distal Tubular System. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1063–1069, Raven Press, New York, 1985.
24. *Jamison R. L., Hall D. A.* Collecting duct function and sodium balance, Ann. Rev. med., **33**, 241–254 (1982).
25. *Katz A. I.* Renal Na-K-ATPase: its role in tubular sodium and potassium transport. Am. J. Physiol., **242**, F 207–F 219 (1982).
26. *Kerjaschki D.* Molekularpathologie des glomerulären Sialoglykoprotein Podocalyxin, dem Hauptbestandteil des "glomerulären Polyanions", in der experimentellen und humanen glomerulären Minimalveränderung. Klin. Wschr., **63**, 850–861 (1985).
27. *Knox F. G., Haramati A.* Renal Regulation of Phosphate Excretion. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1381–1396, Raven Press, New York, 1985.
28. *Knox F. G., Haas J. A.* Factors influencing renal sodium reabsorption in volume expansion. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **92**, 76–113 (1982).
29. *Kramer K., Deetjen P.*, Brechtelsbauer H. Gegenstromdiffusion des Sauerstoffs im Nierenmark. Pflügers Arch. ges. Physiol., **274**, 63 (1961).
30. *Kramer H. J., Krück F.* Molecular basis of tubular transport and of the action of diuretics. Klin. Wschr., **60**, 1165–1263 (1982).
31. *Koeppen B., Giebisch G., Malnic G.* Mechanism and Regulation of Renal Tubular Acidification. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II., pp. 1491–1526, Raven Press, New York, 1985.
32. *Kritz W., Kaissling B.* Structural Organization of the Mammalian Kidney. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. I, pp. 265–306, Raven Press, New York, 1985.
33. *Lang F., Greger R., Knox F., Oberleitner H.* Factors modulating the renal handling of phosphate. In: *Berlyne* and *Thomas* (eds.). Renal Physiology, Vol. 4, pp. 1–16 (Karger, Basel, 1981).
34. *Maak T., Park C. H., Camargo M. J. F.* Renal Filtration, Transport, and Metabolism of Proteins. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1773–1804. Raven Press, New York, 1985.
35. *Maren T. H.* Carbonic anhydrase: chemistry, physiology and inhibition. Physiol. Rev., **47**, 597–781 (1967).
36. *McGiff J. C., Wong P. Y.* Prostaglandins and Renal Function. Proc. VII Inst. Congr. Nephrol., Montreal 1978, p. 83.91, S. Karger Verlag, Basel.
37. *Moffat D. B., Fourman J.* The vascular pattern of the rat kidney. J. Anat. Lond., **97**, 543 (1963).
38. *Murer H., Burckhardt G.* Membrane transport of anions across epithelia of mammalian small intestine and kidney proximal tubule. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **96**, 2–51 (1983).
39. *Pease D. C.* Fine structure of the kidney seen by electron microscopy. J. Histochem., **3**, 295 (1955).
40. *Pfaller W., Gstraunthaler G., Deetjen P.* Biochemical Aspects of Cell Injury in Acute Renal Failure. In: *H. E. Eliahou* (ed.). Acute Renal Failure, pp. 25–29, John Libley, London, 1982.
41. *Quamme G. A., Dirks J. H.* Magnesium: Cellular and Renal Exchanges. In: *D. W. Seldin* a *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1269–1280, Raven Press, New York, 1985.
42. *Roy D. R., Jamison R. L.* Countercurrent System and Its Regulation. In: *O. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 903–932, Raven Press, New York, 1985.
43. *Roos A., Boron W. F.* Intracellular pH. Physiol. Rev., **61**, 296–443 (1981).
44. *Ross B., Lowry M.* Recent developments in renal handling of glutamine and ammonia. In: *Greger, Lang, Silbernagl* (eds.). Renal transport of organic substances, pp. 78–92, Springer, Berlin Heidelberg, New York, 1981.
45. *Schnermann J., Briggs J.* Function of the Juxtaglomerular Apparatus: Local Control of Glomerular Hemodynamics. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. I, pp. 669–697, Raven Press, New York, 1985.
46. *Silbernagl S.* Amino Acids and Oligopeptides. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1677–1702, Raven Press, New York, 1985.
47. *Steinmetz P. R.* Epithelial Hydrogen Ion Transport. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1441–1458, Raven Press, New York, 1985.
48. *Stephenson J. L.* Central Core Model of the Renal Counterflow System. Kidney Int., **2**, 85–94 (1972).
49. *Sutton R. A. L., Quamme G. A., Dirks J. H.* Transport of calcium, magnesium and inorganic phosphate in the kidney. In: *Giebisch* (ed.). Membrane transport in biology, pp. 357–412, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
50. *Tannen R. L.* Control of acid excretion by the kidney. Ann. Rev. Med., **31**, 35–49 (1980).
51. *Taylor A., Windhager E. E.* Cytosolic Calcium and Its Role in the Regulation of Transepithelial Ion and Water Transport. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1297–1322, Raven Press, New York, 1985.
52. *Thoenes W., Langer K. H.* Relationship between cell structure of renal tubules and transport mechanisms. In: *K. Thurau* a. *H. Jahrmärker* (eds.). Renal Transport and Diuretics, Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1969.

53. *Thurau K., Mason J., Gstraunthaler G.* Experimental Acute Renal Failure. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1885–1889, Raven Press, New York, 1985.
54. *Thurau K., Wober E.* Zur Lokalisation der autoregulativen Widerstandsänderung in der Niere. Pflügers Arch. ges. Physiol., **274**, 553–566 (1963).
55. *Ullrich K. J., Frömter E., Murer H.* Prinzipien des epithelialen Transportes in Niere und Darm. Klin. Wschr., **57**, 977–992 (1979).
56. *Ullrich K. J., Greger R.* Approaches to the Study of Tubule Transport Functions. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. I, pp. 427–496, Raven Press, New York, 1985.
57. *Weber P. C., Scherer B., Siess W., Held E., Schnermann F.* Formation and action of prostaglandins in the kidney. Klin Wschr., **57**, 1021–1030 (1979).
58. *Weiner I. M.,* Organic Acids and Basis and Uric Acid. In: *D. W. Seldin* a. *G. Giebisch* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1703–1724, Raven Press, New York, 1985.
59. *Windhager E. E.,* Taylor A. Regulatory role of intracellular calcium ions in epithelial Na transport. Ann. Rev. Physiol., **45**, 519–532 (1983).
60. *Wirz H., Hargitay B., Kuhn W.* Lokalisation des Konzentrierungs-prozesses in der Niere durch direkt Kryoskopie. Helv. physiol. pharmacol. Acta, **9**, 196 (1951).

Глава 31

ВОДНЫЙ И ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС

П. Детьен

31.1. Водный баланс

Поглощение и выведение воды

Количество воды в организме и ее распределение. Человеческий организм в основном состоит из воды. Ее относительное содержание выше всего у новорожденных – 75% общей массы тела. С возрастом оно постепенно уменьшается и составляет в период завершения роста 65%, а у пожилых людей – всего лишь 55%.

Содержащаяся в организме вода распределена между несколькими жидкостными компартментами (рис. 31.1). В клетках (**внутриклеточном пространстве**) находится 60% ее общего количества; остальное – это **внеклеточная** вода в межклеточном пространстве и плазме крови, а также в составе так называемой **трансцеллюлярной жидкости** (в спинномозговом канале, камерах глаза, желудочно-кишечном тракте, экзокринных железах, почечных канальцах и мочевых протоках).

Водный баланс. В организме человека постоянно накапливаются вещества, которые должны удаляться почками – около 1200 мосмоль в сутки при обычном питании. К ним относятся конечные продукты метаболизма (например, мочевина, креатинин, мочевая кислота) и различные ионы (сульфат, фосфат, аммоний и т. д.), также преимущественно возникающие при расщеплении белков. Если содержание солей в пище больше необходимого, их избыток должен выводиться из организма. Поскольку концентрация мочи, образуемой почками, может быть в четыре раза выше плазматической, 1 л раствора в сутки достаточно для выведения всех этих веществ. *Помимо этой обязательной потери воды через почки* еще 100 мл ее ежедневно выводится с *калом*. И наконец, немало воды покидает организм при *«неощущаемой потере воды»* (с. 672) за счет испарения и диффузии с поверхности кожи, а также с выдыхаемым воздухом. Такая потеря воды уносит немногим более 0,5 мл воды в час на 1 кг массы тела, т. е. около 900 мл в сутки у человека массой 70 кг. Таким образом, в целом ежесуточно мы теряем 2 л воды (рис. 31.2), которые должны возместить из внешних источников.

Лишь около половины этого количества поступает при *питье*. Практически столько же мы получаем в составе твердой пищи. Как и человек, животные и растения, служащие нам пищей, состоят в основном из воды. Безусловно, существует значительная разница между, например, жирным беконом (10% воды) и спелым персиком (95% воды), однако в среднем содержание воды в обычном смешанном рационе можно принять за 60%. Кроме того, в водный баланс включается и *вода как продукт окисления* питательных веществ. При окислении в организме каждого грамма углеводов образуется 0,6 г воды. Для жиров из-за относительно высокого содержания в них водорода аналогичное соотношение составляет 1 мл/г, а для белков – только 0,4 мл/г. При смешанном рационе

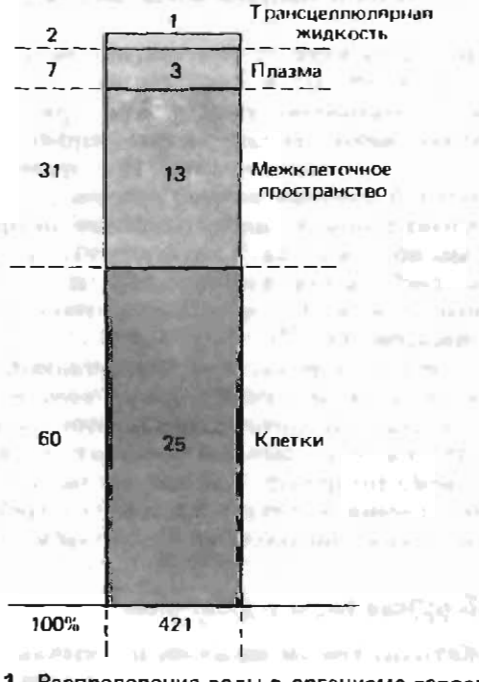

Рис. 31.1. Распределение воды в организме взрослого человека по четырем жидкостным компартментам

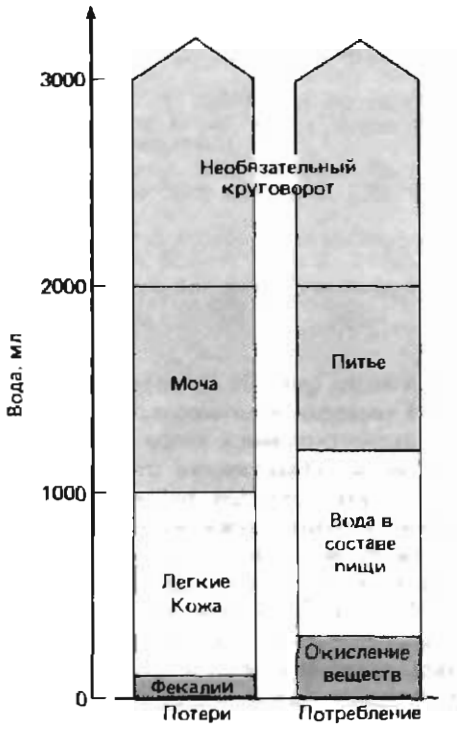

Рис. 31.2. Составляющие суточного водного баланса. В организме всегда происходит на некотором среднем уровне оборот воды, который может существенно возрастать при избыточном ее потреблении. Если такое потребление не обусловлено внепочечной потерей воды (с потом, выдыхаемым воздухом, при рвоте, поносе и т.д.), оно компенсируется возрастающим диурезом

общий выход воды за счет окислительных процессов – около 300 мл в день. На рис. 31.2 показан только *минимальный оборот воды* при «средних» условиях жизни. Баланс сильно варьирует в зависимости от обстоятельств. При пище, бедной солями и белком, количество веществ, подлежащих удалению с мочой, может снизиться до примерно 200 мосмоль в сутки. Соответственно количество воды, необходимое для выведения их в растворе, уменьшается до 1/6, а общая потребность в воде – примерно на 40%.

С другой стороны, перегрев организма может привести к значительной *потере воды с потом*. У человека, выполняющего тяжелую физическую работу при очень высокой температуре окружающей среды (например, в доменном цехе), скорость потоотделения достигает 1,6 л/ч, что требует дополнительного потребления 20 л воды в сутки.

Реабсорбция воды в кишечнике

Желудок, тонкий кишечник и связанные с ними железы ежесуточно выделяют в желудочно-кишечный тракт *7–8 л* различных *секретов* (с. 773). Даже при минимальном обороте воды около 10 л ее должно реабсорбироваться в пищеварительном тракте. Из этого количества 2/3 всасывается в тонком кишечнике, а остальная часть – в толстом; всего 1% воды теряется с калом.

Даже при *питье чистой воды* лишь небольшое ее количество всасывается непосредственно за счет осмотического градиента. Очень быстро содержимое желудочно-кишечного тракта становится *изотоничным жидкостям тела благодаря поступлению осмотически активных веществ*. Этот процесс начинается в желудке с секреции HCl (рис. 31.3, *А*); основные ионы, поступающие в двенадцатиперстную кишку, – Na^+ и HCO_3^- (рис. 31.3, *Б*). Бóльшая часть воды *всасывается в тощей кишке путем изотонической реабсорбции*, механизм которой примерно такой же, как в проксимальном извитом канальце (с. 793). Движущая сила в обоих случаях – электрохимический градиент ионов Na^+, создаваемый активным транспортом при участии натриево-калиевой АТФазы. На первый взгляд сопряжение реабсорбции воды в кишечнике с энергозависимым транспортом электролитов может показаться излишним. Однако благодаря ему *поступление воды в организм происходит медленно* и в течение длительного времени. Если бы вода не превращалась в осмотически активный раствор, она быстро поступала бы в чрезвычайно проницаемую для нее стенку тонкой кишки, уже через несколько секунд попадала бы в кровь и при потреблении в большом количестве могла бы создать перегрузку правой половины сердца, приводящую к сердечной недостаточности.

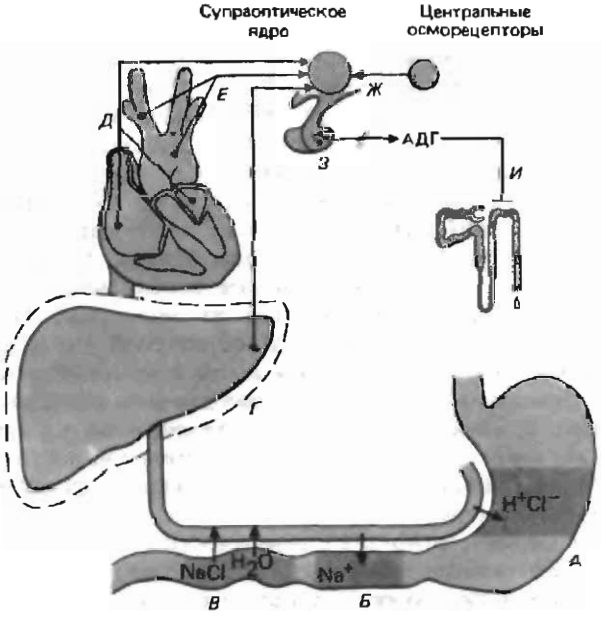

Рис. 31.3. Абсорция воды в кишечнике и осморегуляция (*А–И*: см. текст)

Регуляция водного баланса

Осморегуляция. Превращение поступившей в организм чистой воды в изотоничный плазме крови раствор – первая реакция организма и одновременно сигнал для следующего этапа. Начальное (незначительное) поступление воды и последующий выход ионов Na^+ и Cl^- из *крови воротной вены* делают эту кровь *слегка гипотоничной* (рис. 31.3, *А, Б*). Она поступает в печень, которая теперь работает как осмометр, поглощая своими клетками воду (рис. 31.3, *Г*). Содержание воды здесь может увеличиваться на 30%. Такое *физиологическое набухание печени* возбуждает ее **осморецепторы**. Сигналы от этих клеток по афферентным нервам достигают гипоталамуса, где *тормозят образование и высвобождение* АДГ (рис. 31.3, *Г*).

Снижение АДГ-активности стимулирует *водный диурез* в почках (рис. 31.3, *И*) в момент, когда реабсорбция воды в кишечнике только достигает максимума. Таким образом, печень – это аванпост гомеостатической регуляции водного баланса.

Только когда способность печени поддерживать равновесное состояние исчерпывается, осмолярность артериальной крови начинает падать. Это регистрируется крайне чувствительными *осморецепторами гипоталамуса* (рис. 31.3, *Ж*), реагирующими на изменения всего лишь на 2–3 мосмоль/л. Они усиливают ингибирование синтеза АДГ и несут главную ответственность за интенсивность и продолжительность водного диуреза.

Регуляция объема. Когда жидкость потребляется в виде не чистой воды, а изотонического раствора, например с подсоленным по вкусу супом, ни периферические, ни центральные осморецепторы не улавливают изменения количества воды в организме. Однако поступление изотонической жидкости во внеклеточное пространство регистрируют **«волюморецепторы» (рецепторы объема) в области низкого давления кровеносной системы** (рис. 31.3, *Д*). Их очень много в стенках крупных вен грудной клетки и еще больше в предсердиях (разд. 20.9). Адекватный стимул для них – растяжение стенок по мере увеличения объема жидкости в просвете этих органов. Сигналы от рецепторов объема передаются в супраоптическое ядро гипоталамуса, где (как и в случае осморецепторов) *ингибируют образование АДГ*. Однако волюморецепторы значительно менее чувствительны, чем осморецепторы (рис. 31.4), и соответственно не так эффективно регулируют синтез АДГ, поэтому для выведения изотонического раствора и восстановления нормального объема требуется больше времени.

Уменьшение объема жидкости в организме приводит к совершенно иным последствиям. Если внеклеточная среда становится при этом более

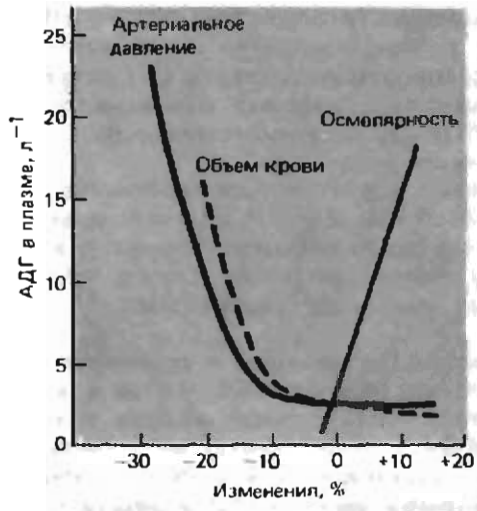

Рис. 31.4. Различная секреция АДГ в ответ на изменения осмолярности внеклеточной жидкости, объема крови и артериального давления [15]

концентрированной из-за потери главным образом воды (например, при потоотделении у адаптированного к жаре человека), высокочувствительные *центральные осморецепторы* обеспечивают *высокую активность АДГ*, так что почки удерживают воду с максимальной возможной эффективностью. Возникающая одновременно *жажда* приводит к потреблению воды, достаточному для восстановления нормальных объема и осмолярности жидкости.

Волюморецепторы практически нечувствительны к небольшому уменьшению объема (рис. 31.4). Однако, если оно превышает пороговое значение (объем крови снижается более чем на 350 мл), происходит *экспоненциальное усиление их реакции* и соответствующее возрастание синтеза АДГ. Если происходит резкое падение артериального давления, данный эффект усиливается стимуляцией образования АДГ **барорецепторами** *дуги аорты* и *каротидного синуса* (разд. 20.9) (рис. 31.3, *Е*). За счет синаптического переключения в ядре одиночного тракта и самом заднем поле (area postrema) они тоже стимулируют синтез АДГ в супраоптическом ядре. Когда возникает *острая опасность нестабильности кровообращения*, «иерархия» восстановления водного баланса изменяется: *над осморегуляцией начинает преобладать регуляция объема*. Например, при потере значительного количества воды и солей (при кровотечении, чрезмерном потоотделении у неадаптированного к жаре человека и т. п.), в первую очередь пополняется объем жидкости за счет питья, даже если в результате существенно понизятся внеклеточная концентрация натрия и осмотическое давление. В этом случае осморецепторы «требуют» блокировки высвобождения АДГ, однако их сигналы «отменяются» гораздо более

мощными, поступающими от волюмо- и барорецепторов и стимулирующими синтез этого гормона. Важнее предотвратить острую сосудистую недостаточность из-за дефицита объема жидкости, чем устранять гипонатриемию, связанную с разбавлением крови.

Однако в долгосрочной перспективе оптимальный объем внеклеточной жидкости может поддерживаться только при адекватном поступлении NaCl. Таким образом, регуляция баланса NaCl (с. 798) – важный элемент регуляции объема.

Жажда. Потеря воды в количестве примерно 0,5% массы тела вызывает чувство жажды, а оно в свою очередь – стремление пить воду, причем адаптации к этому чувству не происходит. Оно бывает обусловлено как возрастанием осмотической концентрации внеклеточной жидкости (*гиперосмотическая жажда*), так и сокращением объема изотонического раствора (*гиповолемическая жажда*).

Гиперосмотическая жажда может вызываться как абсолютным (например, при потоотделении), так и относительным, например при употреблении соленой пищи, дефицитом воды. Считается, что реальный стимул, возникающий в этих условиях, – осмотическое сжатие клеток в области *центральных осморецепторов* около супраоптического ядра гипоталамуса [1] (рис. 31.5). **Гиповолемическая жажда**

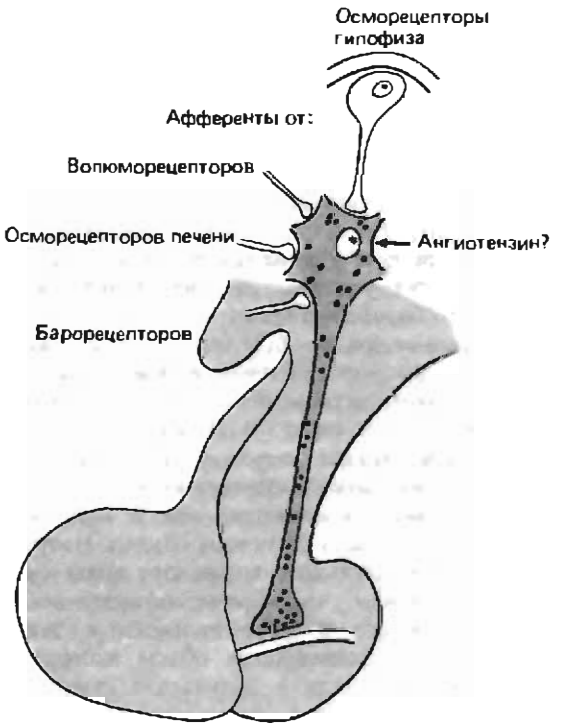

Рис. 31.5. Схема осмотической и неосмотической регуляции синтеза АДГ в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса

стимулируется иначе, поскольку потеря изотонической жидкости (например, при донорской сдаче крови) не приводит к сжатию клеток. Многое свидетельствует о том, что в данном случае *сигнальным веществом служит ангиотензин* [14]. Его внутривенное введение вызывает жажду, причем инъекция непосредственно в гипоталамус значительно более эффективна. Это согласуется с наблюдаемыми при дефиците объема жидкости активацией *ренин-ангиотензиновой системы* (с. 787) и ростом плазматической концентрации ангиотензина. Более того, фермент ренин, катализирующий образование ангиотензина, присутствует не только в почках, но и в головном мозгу, где может участвовать в местной регуляции жажды.

Жидкостные компартменты

Объем внутриклеточной жидкости. Как говорилось выше (с. 813), вода в организме распределена по нескольким компартментам. Объем жидкости в каждом из них варьирует в очень незначительных пределах. Система *регуляции внеклеточного объема жидкости*, описанная в предыдущем разделе, во многом отвечает и за *ее внутриклеточный объем*. Это связано с тем, что клеточная стенка проницаема для воды, но задерживает поступление внутрь натрия и препятствует его накоплению там благодаря работе натриево-калиевой АТФазы – встроенного в мембрану фермента, активно переносящего Na^+ наружу. Иными словами, клеточная мембрана полупроницаема относительно Na^+, важнейшего компонента внеклеточной жидкости. Увеличение в ней концентрации Na^+ повышает осмотическое давление и приводит к выходу воды из клетки; уменьшение его концентрации приводит к противоположному эффекту.

В принципе *низкая проницаемость клеточной стенки для Na^+* дает тот же результат, что и ее непроницаемость для внутриклеточных белков. В обоих случаях устанавливается *равновесие Гиббса – Доннана* (с. 790), но с противоположным распределением ионов. Внеклеточный Na^+ компенсирует осмотическую силу внутриклеточных белков, предотвращая набухание клеток или увеличение внутри них гидростатического давления из-за притока воды. Однако поскольку клеточная мембрана неспособна полностью предотвратить пассивный приток натрия, обусловленная им внеклеточная осмотическая сила существует только тогда, когда его медленно поступающие в клетку ионы удаляются натриево-калиевым насосом. Если *активный транспорт Na^+ блокирован* ядами (например, уабаином) или метаболические процессы, генерирующие энергию для активного транспорта, прекращаются (в силу недостатка O_2, истощения субстрата, отравления цианидом или понижения температуры), приток

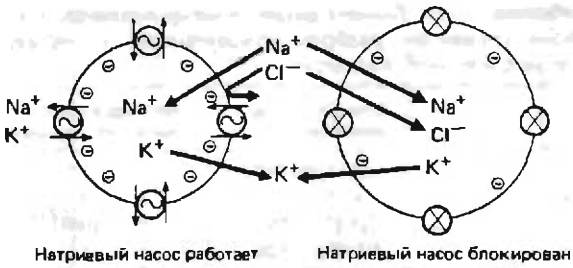

Рис. 31.6. Регуляция объема внутриклеточной жидкости с помощью натриево-калиевого насоса. Блокирование насоса под влиянием метаболических ядов, дефицита O_2 или пониженной температуры приводит к набуханию клетки

Na^+ в клетку продолжается до тех пор, пока его внутриклеточная концентрация не сравняется с внеклеточной. Одновременно уже не поддерживается высокая в норме внутриклеточная концентрация калия; ее трансмембранный градиент снижается, электрический заряд мембраны – также, и мембрана перестает служить препятствием для притока Cl^- в клетку. Вслед за NaCl туда же поступает вода, и *клетка набухает* (рис. 31.6).

Измерение объемов жидкостных компартментов. Содержание воды как во всем организме, так и в различных его компартментах можно измерить *методом разведения соответствующего индикатора*. Если известное количество индикатора ввести в компартмент неизвестного объема и дать веществу равномерно распределиться, этот объем можно рассчитать по конечной концентрации (C) индикатора. Поскольку она определяется как количество вещества (Q) в некотором объеме (V), $C = Q/V$, а, следовательно,

$$V = \frac{Q}{C}. \qquad (1)$$

Для такого определения **общего объема воды в организме** используют *тяжелую воду* (D_2O), *меченную тритием воду* (ТНО), или вещества, легко проходящие через клеточную мембрану, например *антипирин*. Объем **внеклеточной жидкости** измеряют с помощью соединений, свободно проникающих через эндотелий капилляров, но не способных диффундировать через клеточную мембрану, в частности *инулина* (с. 790) или *тиосульфата*. **Объем плазмы** можно определить, используя вещества, прочно связывающиеся с альбуминами (скажем, *радиоактивный* ^{131}I или краситель *синька Эванса*), и поэтому остающиеся в просвете кровеносных сосудов. **Объем внутриклеточной жидкости** находят по разности между общим и внеклеточным объемами, а **межклеточной** – по разности между внеклеточным и плазматическим. Поскольку все указанные выше индикаторы попадают в плазму, их концентрацию легко определить, анализируя кровь. Это, правда, осложняется тем, что за время распределения некоторая их часть выводится из организма. Поэтому на практике берут несколько образцов крови, начиная вскоре после введения индикатора; анализируя их, путем экстраполяции можно определить равновесную концентрацию, которая была бы достигнута, если бы не было экскреции (рис. 31.7).

Таблица 31.1. Относительное содержание воды в различных органах и тканях [16]

Ткань или орган	Содержание воды, %	Процент от веса тела	Количество воды (кг) в организме человека массой 70 кг
Кровь	83,0	8,0	4,65
Почки	82,7	0,4	0,25
Сердце	79,2	0,5	0,28
Легкие	79,0	0,7	0,39
Селезенка	75,8	0,2	0,10
Мышцы	75,6	41,7	22,10
Мозг	74,8	2,0	1,05
Кишечник	74,5	1,8	0,94
Кожа	72,0	18,0	9,07
Скелет	22,0	15,9	2,45
Жировая ткань	10,0	10–50	0,70

Содержание воды в различных органах и тканях. Методом разведения индикаторов определяют общее количество воды в жидкостных компартментах организма. Однако ее содержание в различных органах и тканях весьма неодинаково (табл. 31.1). Например, в **жировой ткани** ее *меньше всего* – только 10%. У взрослого человека (как и у других млекопитающих) на долю воды в среднем приходится

Рис. 31.7. Определение объема жидкости в организме методом разведения индикатора (его вводят в момент «0»). Каждая *точка* графика соответствует концентрации индикатора в образце крови, взятом в указанное время. Равновесную концентрацию, которая была бы достигнута, если бы индикатор не выводился из организма, определяют, продолжив кривую экскреции до оси *ординат*

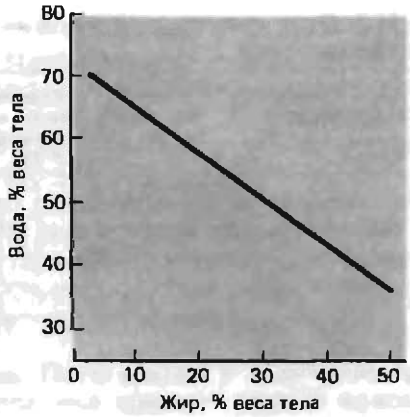

Рис. 31.8. Соотношение между относительными содержаниями жира и воды в организме [13]

73% массы всех тканей, кроме жировой. Эту величину можно использовать для определения относительного содержания жира в организме по формуле

$$\text{Процент жира} = 100 - \frac{\text{Процент воды в теле}}{0{,}73}. \quad (2)$$

Соответствующий график представлен на рис. 31.8. Можно видеть, что у молодых людей при общем содержании воды в организме, равном 65% массы тела, в норме около 10% его приходится на жировые отложения. При ожирении масса жировой ткани может достигать 50%; тогда содержание воды в организме составляет всего лишь 37%.

31.2. Электролитный баланс

Как описано выше, состав жидкости в компартментах организма регулируется за счет транспорта электролитов. Таким образом, водный и электролитный балансы функционально неразделимы.

Концентрация электролитов

Внеклеточная и внутриклеточная концентрация. В условиях равновесия осмотическое давление внутриклеточной и внеклеточной жидкостей одинаково. Однако концентрации в них отдельных электролитов заметно различаются (табл. 31.2). Поскольку концентрации белков также неодинаковы, эти различия частично описываются уравнением Гиббса–Доннана (с. 790). Однако более существенна здесь непрерывная активность натриево-калиевой АТФазы в клеточной мембране, благодаря которой *ионы* Na^+, преобладающие во внеклеточной жидкости, внутри клетки присутствуют в низкой концентрации, а K^+ – в высокой. Внутриклеточная концентрация *магния*, хотя и заметно ниже, чем K^+, также значительна. Среди анионов Cl^- и HCO_3^- преобладают вне клетки, а *ионы фосфата* – внутри.

Таблица 31.2. Концентрация электролитов в плазме крови (приведен разброс концентраций в норме) и внутриклеточной жидкости

	Плазма крови, ммоль/л	Внутриклеточная жидкость, ммоль/л
Na^+	142 (130–155)	10
K^+	4 (3,2–5,5)	155
Ca^{2+}	2,5 (2,1–2,9)	$< 0{,}001$[1]
Mg^{2+}	0,9 (0,7–1,5)	15
Cl^-	102 (96–110)	8
HCO_3^-	25 (23–28)	10
HPO_4^{2-}	1 (0,7–1,6)	65[2]
SO_4^{2-}	0,5 (0,3–0,9)	10
Органические кислоты	4	2
Белки	2	6

[1] Свободный Ca^{2+} в цитозоле.
[2] Включая органические фосфаты.

Как в плазме, так и в клетках катионы и анионы находятся в равновесных концентрациях; соответственно положительные и отрицательные заряды взаимно компенсируются. Электронейтральность не выводится из молярных концентраций (табл. 31.2) из-за присутствия поливалентных носителей зарядов, особенно внутри клетки, поэтому для ясности на рис. 31.9 молярные концентрации заменены эквивалентами (см. ниже).

Двухвалентные ионы и в еще большей степени поливалентные белки вносят значительный вклад в равновесие зарядов. При pH, характерном для жидкостей организма, белки находятся в форме полианионов в среднем с 10 отрицательными зарядами на молекулу. Как показано на рис. 31.9, различное распределение одно- и поливалентных электролитов приводит к тому, что плотность электрического заряда внутри клетки примерно на 20% выше, чем во внеклеточной жидкости, хотя осмотические концентрации в обеих средах одинаковы.

Электрохимический эквивалент. Одновалентный катион или анион несет элементарный заряд, равный $1{,}6 \cdot 10^{-19}$ кулонов (Кл). Таким образом, один моль одновалентного электролита соответствует заряду в $1{,}6 \cdot 10^{-19} \cdot 6{,}06 \cdot 10^{23} = 96\,490$ Кл. Эту величину называют электрохимическим эквивалентом, или числом Фарадея (F). Эквивалентная концентрация рассчитывается по формуле

$$\text{Концентрация} \cdot \text{валентность} = \text{моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{F} \cdot \text{моль}^{-1} = \text{F} \cdot \text{л}^{-1}. \quad (3)$$

Раньше было принято выражать концентрации всех электролитов в эквивалентах, и единицей измерения служил 1 мэкв/л. Однако с введением системы СИ следует перейти на молярные концентрации, особенно принимая во внимание трудности точного определения эквивалентов (например, в связи с зависимыми от pH или даже от концентрации различиями в степени диссоциации).

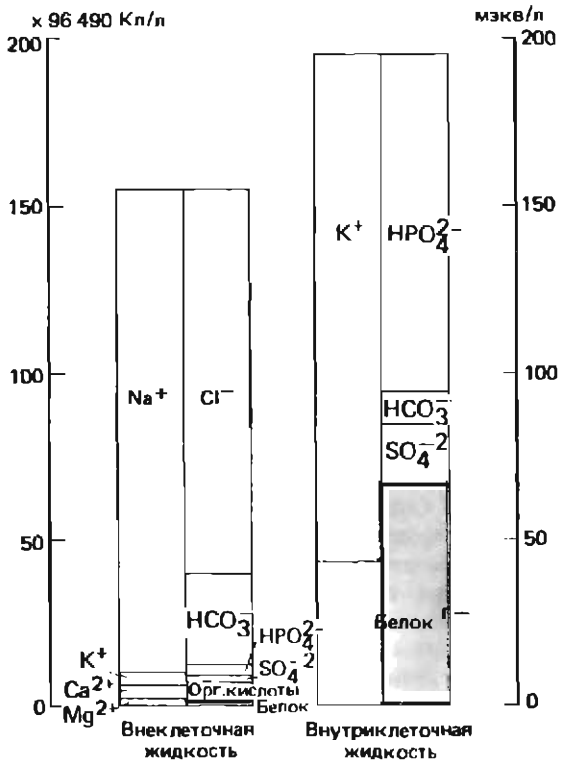

Рис. 31.9. Ионный состав вне- и внутриклеточной жидкостей

Баланс натрия и калия

Натрий. В организме человека массой 70 кг общее содержание натрия составляет 4200 ммоль. Только около 2,5% этого количества находится в клетках. Примерно 1/3 всего натрия прочно связана кристаллическими структурами костей и исключена из обменных процессов. Остальной натрий находится в *диффузионном равновесии с натрием плазмы крови*, что позволяет компенсировать его кратковременные потери, например при сильном потоотделении у неадаптированного к жаре человека или при поносе. Рацион питания и общие условия жизни в Центральной Европе обеспечивают среднесуточное потребление натрия человеком на уровне 160 ммоль, что соответствует 5% обменивающегося натрия. Очевидно, что скорость такого оборота нефизиологически высока и, вероятно, служит одной из причин широкого распространения артериальной гипертонии в индустриально развитых странах. У людей, живущих в примитивных условиях и редко страдающих от этого заболевания, оборот натрия более чем вполовину медленнее.

Калий. В противоположность натрию практически весь содержащийся в организме калий (примерно 3300 ммоль) включен в метаболизм. Только около 2,5% его количества находится во внеклеточном пространстве. Поскольку *потери K^+ из внеклеточной жидкости* (например, при поносе, злоупотреблении слабительными и мочегонными средствами, а также вследствие ацидоза) *быстро компенсируются за счет его притока из клеток*, концентрация этого иона во внеклеточном пространстве на большом протяжении времени обычно варьирует очень слабо. В результате критический дефицит K^+, чреватый сердечно-сосудистыми и нервно-мышечными нарушениями, часто остается незамеченным при обычных обследованиях, когда определяют только его плазматическую концентрацию.

Баланс кальция и фосфата

Кальций. Кальций – важный компонент костей и зубов, поэтому в связи с большой массой скелета это *количественно превалирующий катион в организме человека* (28 моль на 70 кг массы тела). Только 1/100 всего кальция находится во внеклеточной жидкости: около половины этого количества – в форме ионов, остальное – в связанном состоянии (5–10% – с органическими кислотами, прочее – с белками). Внутриклеточная концентрация кальция составляет 10^{-7} моль/л, т.е. примерно на четыре порядка ниже внеклеточной.

У многих клеток изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} свидетельствует о *тяжелых функциональных нарушениях* [17]. Например, ионы кальция контролируют электрохимическое сопряжение при сокращении мышц (разд. 4.2), влияют на натриевую проводимость возбудимых клеток (разд. 2.2), а также многих невозбудимых, увеличивают проницаемость клеточной мембраны для K^+, воздействуют на работу ионных насосов, способствуют высвобождению нейромедиаторов в синапсах (разд. 3.3), стимулируют секреторную активность экзокринных желез, обеспечивают высвобождение гормонов, играют определенную роль в свертывании крови (разд. 18.6) и регулируют активность ферментов.

Очень низкая концентрация Ca^{2+} в клетке поддерживается работой ионных насосов, встроенных в клеточную мембрану (разд. 1.2, с. 798). Поскольку в результате возникает высокий градиент концентрации ионов Ca^{2+}, даже небольшие колебания проницаемости мембраны приводят к существенным изменениям их внутриклеточного количества. Такие отклонения мембранной проницаемости обычно обусловлены внеклеточными факторами, например действием гормонов. Интенсивность притока кальция в клетку определяется как его внеклеточной концентрацией, так и количеством гормона или медиатора. Таким образом, нормальное протекание молекулярных процессов в клетке критически зависит от *постоянства внеклеточной кон-*

центрации ионов Ca^{2+}. Неудивительно, что существуют различные тонкие механизмы, поддерживающие такое постоянство; с этой регуляторной системой сравнима только система, контролирующая концентрацию ионов водорода.

Фосфат. Многие соединения, играющие ключевую роль в метаболизме клетки, представляют собой фосфаты (например, АТФ, цАМФ, креатинфосфат, ДНК и фосфолипиды). Однако внутриклеточное содержание этих соединений и реакции, в которых они принимают участие, почти не зависят от колебаний концентрации фосфата во внеклеточной жидкости, в результате его концентрация здесь регулируется не так строго, как концентрация Ca^{2+}. Одно из последствий этого – фосфат при необходимости используется для удаления H^+ (с. 801). Бóльшая часть фосфата в теле человека находится в костях, отчасти в виде аморфного фосфата кальция, но главным образом – в форме кристаллов гидроксиапатита.

Регуляция баланса фосфата кальция. *Кости* – важнейший резервуар Ca^{2+}, из которого при падении его внеклеточной концентрации *в любое время может мобилизоваться фосфат кальция*. Самый быстрый и эффективный механизм этого процесса основан на действии ПГ (см. также с. 800), или паратгормона, вырабатываемого паращитовидными железами (рис. 31.10). Высвобождение ПГ индуцируется *гипокальциемией*. В костях гормон стимулирует секрецию остеокластами органических кислот (лимонной, молочной или янтарной), которые растворяют щелочной апатит с образованием свободных ионов кальция и фосфата. Этот эффект оптимизируется одновременным двояким действием ПГ на почки: он повышает реабсорбцию Ca^{2+} в дистальном канальце (с. 799), предотвращая потерю этого иона с мочой, и снижает порог для фосфата (с. 800) в проксимальном канальце, усиливая его экскрецию. Важно, что ПГ оказывает на выведение кальция и фосфата *противоположное действие*. Произведение растворимости фосфата кальция довольно низкое, и если концентрация Ca^{2+} и фосфат-ионов увеличивается, возникает опасность эктопического осаждения, т. е. образования осадка фосфата кальция вне костей (с. 806). Удаление фосфата почками предотвращает эту опасность и необходимо для устойчивого повышения внеклеточной концентрации Ca^{2+}. Кроме того, мобилизация сильно щелочного фосфата кальция угрожает нарушением *кислотно-щелочного равновесия*. Развитие метаболического алкалоза предотвращается другим действием ПГ, а именно *ингибированием карбоангидразы* в щеточной каемке проксимального канальца, которое усиливает выведение бикарбоната.

Однако при длительном воздействии ПГ его высокая эффективность и быстрота регуляции внеклеточной концентрации Ca^{2+} потенциально могли бы привести к деминерализации костей. Этому противодействует другой механизм, также связанный с действием паратгормона. В течение короткого промежутка времени, пока ПГ сохраняет активность (период полураспада около 10 мин), он инициирует долговременную стабилизацию баланса фосфата кальция за счет активации (витамин D)-гормона (разд. 17.7). Предшественники последнего поступают в организм с пищей (витамин D) или синтезируются в коже и печени. Превращение в активный (витамин D)-гормон (1,25-дигидроксихолекальциферол) происходит в печени и почках. Действие его в некоторой степени проявляется в самой почке, где он усиливает *реабсорбцию кальция и фосфата*. Однако его основная роль – индукция некоторых эффекторных белков в кишечнике, которые обеспечивают устойчивую *реабсорбцию фосфата кальция*, поступившего с пищей. Благодаря этому же гормону фосфат кальция *включается в кости*.

Третий гормон, играющий особую роль в регуляции баланса фосфата кальция, – **кальцитонин** (рис. 31.10). Он высвобождается щитовидной железой при *гиперкальциемии* (разд. 17.7) и способствует *уменьшению концентраций кальция и фосфата* в плазме крови за счет того, что стимулирует минерализацию костей и одновременно подавляет реабсорбцию этих ионов в почках и кишечнике.

31.3. Генерализованные нарушения водного и электролитного баланса

Многие факторы, способные нарушить водный и электролитный баланс организма, легче понять, классифицировав известные его нарушения следующим образом. Если потеря воды превышает ее потребление, речь идет об **отрицательном водном балансе** и *дегидратации*. Противоположная ситуация, т. е. накопление в организме избытка жидкости, – это **положительный водный баланс**, ведущий к *гипергидратации*.

Поскольку поступление и потеря воды и электролитов всегда происходит через внеклеточное пространство, следующий уровень классификации основан в первую очередь на изменениях внеклеточной жидкости. Точкой отсчета служит ее нормальная осмотическая концентрация, равная примерно 290 мосмоль/л (с. 807), называемая *изотонической*. Пониженная осмолярность – это *гипотоническое* нарушение, а повышенная – *гипертоническое*. Сочетание характера водного баланса с уровнем осмолярности позволяет выделить шесть возможных отклонений от состояния равновесия.

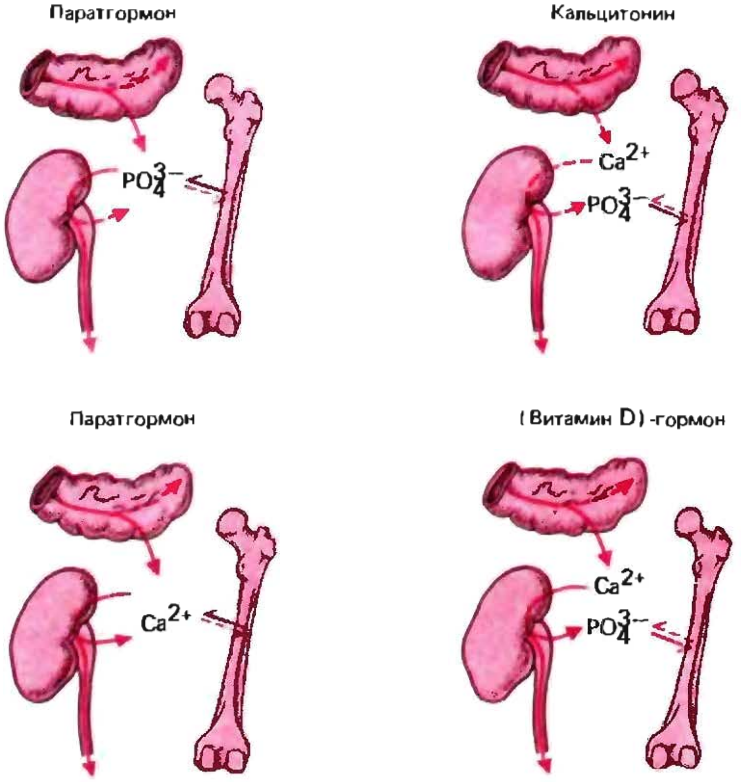

Рис. 31.10. Действие гормонов, регулирующих обмен кальция и фосфата, на почки, кишечник и кости [5]

Дегидратация

Изотоническая дегидратация. Данное состояние наступает при потерях изотонической жидкости: либо *внеклеточной* (кровотечения или просачивание межклеточной жидкости и плазмы крови через обширную ожоговую поверхность), либо большого количества *трансцеллюлярной* (при поносе, длительной рвоте, потоотделении у неадаптированного к жаре человека, а также использовании сильнодействующих препаратов для выведения солей). Поскольку относительные осмотические концентрации вне- и внутриклеточной жидкостей не меняются, объем последней остается постоянным. Клиническая картина определяется патологически низким объемом плазмы (*гиповолемией*), вызывающим нарушения кровообращения (тахикардию, падение кровяного давления и возможность острой сосудистой недостаточности, способной привести к гиповолемическому шоку).

Гипотоническая дегидратация. Если жажда, вызванная потерей изотонической жидкости (см. выше), утоляется питьем чистой воды, лишь часть последней может быть удержана во внеклеточном пространстве, и в результате расстройство кровообращения сохраняется. При этом осмолярность внеклеточной жидкости уменьшается, приводя к установлению осмотического градиента, по которому *вода поступает в клетки*. Их набухание особенно сильно сказывается на состоянии мозга: возросшее там тканевое давление может вызвать головную боль, рвоту, апатию, помутнение сознания или даже конвульсии и ко́му.

Гипертоническая дегидратация. Это состояние возникает, например, у альпинистов на больших высотах, когда действуют два фактора: во-первых, механизм возникновения жажды перестает нормально функционировать, вероятно, из-за кислородного голодания мозга, а во-вторых, при гипервентиляции сухим холодным воздухом через легкие теряется большое количество воды. У адаптированного к жаре человека сильное потоотделение тоже ведет к гипертонической дегидратации. Усиление *активности альдостерона* (с. 797) в протоках потовых желез обусловливает секрецию бедного натрием гипотонического пота, в результате чего теряется гораздо больше воды, чем натрия. Аналогичная ситуация возникает при *несахарном диабете* (с. 798) из-за отсутствия регулярного действия АДГ и непрерывного выделения избытка гипотонической мочи. Сходна клиническая картина и при *сахарном диабете*, когда усиленное выведение глюкозы вызывает осмотический диурез. Хотя образующаяся при этом моча изотонична, ее осмотически активная фракция содержит в основном глюкозу и очень мало натрия.

При гипертонической дегидратации уменьшается объем как внеклеточного, так и внутриклеточного пространства. К симптомам гиповолемии (см. выше) прибавляются признаки дегидратации клеток, включая уменьшение слюноотделения, снижение тургора кожи, сухость слизистых оболочек и повышение температуры.

Гипергидратация

Изотоническая гипергидратация. При повышенной задержке воды и солей в изотонических соотношениях осмотическое состояние жидкостей организма не нарушается. Поэтому единственное следствие этого – *увеличение внеклеточного пространства* без изменения внутриклеточного объема. Помимо возрастания объема плазмы и соответственно крови (*гиперволемия*), повышается количество межклеточной жидкости, что приводит к генерализованному *отеку*. Изотоническая гипергидратация может вызываться механическими факторами, например *увеличением гидростатического давления* при сердечной недостаточности или портальной гипертензии, а кроме того, *падением онкотического давления* при циррозе печени или нефротическом синдроме. *Неадекватная экскреция натрия* также чревата отеком, поскольку натрий удерживает количество воды, достаточное для сохранения изотоничности. Это нарушение возникает, например, при почечной недостаточности и повышенной секреции альдостерона (гиперальдостеронизме) или при усиленном воздействии других гормонов и веществ, способствующих задержке Na^+ в организме (контрацептивов, противоревматических средств и т. д.).

Гипотоническая гипергидратация – следствие недостаточной экскреции воды почками (в частности при тяжелой сердечной или острой почечной недостаточности), а также поступления ее в избыточном количестве с питьем, или, например, при вливании глюкозы. Развивается так называемая «*водная интоксикация*». Из-за осмотического градиента между вне- и внутриклеточным пространствами *клетки набухают*, и в клинической картине преобладают симптомы повышения внутричерепного давления (см. выше).

Гипертоническая гипергидратация. Эта редкая патология возникает, например, после *вливания гипертонического раствора NaCl или бикарбоната натрия.* Кроме того, временная гипертоническая гипергидратация может развиться у потерпевших кораблекрушение людей, пьющих морскую воду. Поскольку содержание соли в океане выше, чем максимальная концентрация NaCl в моче, для выведения избытка соли должна использоваться собственная вода организма. В результате такая гипертоническая гипергидратация очень быстро приводит к гипертонической дегидратации.

31.4. Литература

Учебники и руководства

1. *Andersen B.* Regulation of water intake. Physiol. Rev., **58**, 528 (1978).
2. *Brehner B. M., Rector F. C.* (eds.). The Kidney, Vol. I and II, W. B. Sanders Co., Philadelphia, 1976.
3. *Deetjen P., Boylan J. W., Kramer K.* Physiology of the Kidney and of Water Balance, Springer Verlag, New York, 1975.
4. *Gamble J. L.* Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluids. Harvard University Press, Cambridge Mass., 1954.
5. *Lang F.* Pathophysiologie und Pathobiochemie. 2. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1979.
6. *Lang F., Deetjen P., Reissigl H.* Wasser- und Elektrolythaushalt. Hdb. d. Infusionstherapie, Bd. I. S. Karger, Basel, 1984.
7. Pitts R. F. Physiology of the Kidney and Body Fluids, Year Book Med. Publ. Chicago, 1963.
8. *Sarre H. J., Gessler H.* (Hrsg). Nierenkrankheiten. 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986.
9. *Seldin D. W., Giebisch G.* (eds.). The Kidney, Physiology and Pathophysiology, Vol. I and II, Raven Press, New York, 1985.
10. *Siegenthaler W.* (ed.). Klinische Pathophysiologie. 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982.
11. *Valtin H.* Renal Function: Mechanisms Preserving Fluid and Solute Balance in Health. Little, Brown and Co., Boston, 1973.

Оригинальные статьи и обзоры

12. *Andersson B., Rundgren M.* Thirst and its disorders. Ann. Rev. Med., **33**, 231–239 (1982).
13. *Behnke A. R.* Physiologic studies pentaining to deep sea diving and aviation, especially in relation to fat content and composition of the body. Harvey Lecture, **37**, 198 (1941/42).
14. *Fitzsimons J. T.* Physiology and Pathology of Thirst and Sodium Appetite. In: *Seldin D. W.* and *Giebisch G.* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 885–902, Raven Press, New York, 1985.
15. *Robertson G. L.* Diseases of the posterior pituitary. In: *P. Filing* et al. (ed.), Endocrinology and Metabolism, pp. 251–277, McGraw-Hill, New York, 1981.
16. *Skeleton H.* The storage of water by various tissues of the body. Arch. Int. Med., **40**, 140 (1972).
17. *Taylor A., Windhager E. E.* Cytosolic Calcium and its Role in the Regulation of Transepithial Ion and Water Transport. In: *Seldin D. W.* and *Giebisch G.* (eds.). The Kidney, Vol. II, pp. 1297–1322, Raven Press, New York, 1985.

Часть IX
РЕПРОДУКЦИЯ, БЕРЕМЕННОСТЬ И СТАРЕНИЕ

Глава 32
ПОЛОВЫЕ ФУНКЦИИ

В. Вутке

32.1. Половая дифференцировка

Развитие гонад. Чтобы понять физиологию и патофизиологию половых функций, необходимо прежде всего знать, как происходит развитие вырабатывающих гаметы, т. е. половые клетки, желез (семенников и яичников, называемых также гонадами) у плода. Гонады образуются из двух разных типов тканей. Вначале соматическая *мезенхима* формирует их тело (матрикс), а затем первичная, или примордиальная, половая ткань дает начало половым клеткам. Приблизительно на третьей неделе беременности примордиальная половая ткань мигрирует в тело гонад, состоящее из мезенхимальной ткани. В это время женские половые железы еще не отличимы от мужских, т. е. они находятся в индифферентном состоянии.

Приблизительно на шестой неделе беременности, когда завершается миграция половых клеток, у эмбрионов генетически мужского пола (т. е. с Y-хромосомой) начинается интенсивная пролиферация ткани гонад. В конечном счете из первичной половой ткани образуются *сперматозоиды*, а из мезенхимы – *клетки Сертоли и интерстициальные клетки Лейдига*. На этой стадии семенники уже отчетливо различимы при гистологическом исследовании. Женские гонады в этот период дифференцированы относительно слабо; в них еще продолжается митотическое деление примордиальных половых клеток и развитие *гранулезных* из мезенхимы. Позднее примордиальные половые клетки превращаются в ооциты, которые вместе с окружающими их гранулезными клетками образуют *примордиальный фолликул*.

Для дифференцировки мужских гонад необходимо присутствие в клетках Y-хромосомы. В ее отсутствие развиваются женские половые железы, для нормального развития которых требуются две X-хромосомы. У лиц с *синдромом Тернера* только одна X-хромосома; яичники у них формируются, однако полной дифференцировки половых клеток не происходит (форма *овариального дисгенеза*). Таким образом, для нормального развития яичников необходимы две X-хромосомы, а для формирования семенников – Y-хромосома.

Половая дифференцировка внутренних гениталий. Для развития женских половых органов (гениталий) никакие гормоны не нужны, а дифференцировка мужских индуцируется двумя типами гормонов, образующихся в эмбриональных семенниках. Во-первых, это *андрогены*, которые секретируются клетками Лейдига, а во-вторых, так называемый *фактор, ингибирующий мюллеров проток* (ФИМП), – белковый гормон, вырабатываемый клетками Сертоли. Внутренние половые органы развиваются из двух разных зародышевых структур – вольфова и мюллерова протоков. На ранних стадиях развития всех плодов в гонадах присутствуют они оба. Затем у будущих мужчин под действием андрогенов *из вольфова протока образуются придаток яичка* (эпидидимис), семявыносящий проток и семенной пузырек, а ФИМП приводит к *регрессии мюллерова протока*. У плода женского пола, напротив, вольфов проток дегенерирует, а из мюллерова развиваются яйцевод, матка, ее шейка и верхний отдел влагалища.

Опыты на животных показали, что у плода мужского пола после ранней кастрации дифференцировка внутренних гениталий идет по женскому типу. Объясняется это отсутствием андрогенов, а значит и стимуляции вольфова протока. В то же время в связи с отсутствием ФИМП мюллеров проток развивается в женские внутренние гениталии. Эти результаты ясно показывают, что яичники не играют активной роли в нормальном развитии женских половых органов.

Половая дифференцировка наружных гениталий. У плода женского пола уретральные складки не срастаются, образуя *малые половые губы*, парные губномошоночные валики становятся *большими*

половыми губами, а половой бугорок образует *клитор*. Развитие этих структур, как и внутренних половых органов, не зависит от яичников. В то же время для превращения индифферентных зачатков в наружные мужские гениталии необходимы андрогены. В их присутствии уретральные складки, срастаясь, окружают мочеиспускательный канал, а губномошоночные валики образуют *мошонку*. Половой бугорок под влиянием андрогенов растет и превращается в мужской половой член.

В процессе эмбриогенеза гонады, первоначально расположенные около почек, мигрируют в каудальном направлении. Яичники остаются в области малого таза, а семенники опускаются в мошонку, будучи покрытыми белочной оболочкой, эквивалентной брюшине. Их нахождение там исключительно важно, поскольку *нормальные секреция тестостерона и сперматогенез* возможны только при относительно *низкой температуре*, преобладающей в этой наружной структуре. Случается, что семенники не спускаются в мошонку и остаются в брюшной полости. При этой аномалии (*крипторхизм*) они не могут нормально функционировать из-за слишком высокой температуры в данной области тела.

Патофизиологические аспекты. При синдроме *тестикулярной феминизации* у лиц с мужским генотипом (т. е. с хромосомами X и Y) существует дефект рецепторов андрогенов, поэтому наружные половые органы плода невосприимчивы к действию этих гормонов. У таких плодов развиваются нормальные внутренние гениталии мужского типа, а семенники секретируют андрогены и ФИМП. Однако в связи с дефектом рецепторов андрогенов наружные половые органы развиваются по женскому типу.

Расстройство прямо противоположного характера бывает у плодов с женским генотипом: их надпочечники не секретируют *кортизол*. Из-за отсутствия его ингибирующего действия на секрецию АКТГ (по механизму отрицательной обратной связи) у плода образуются большие количества последнего гормона, который стимулирует синтез стероидов в надпочечниках. Стероиды там же превращаются в андрогены (разд. 17.5), что ведет к вирилизации наружных половых органов. Так как Y-хромосома отсутствует, развиваются нормальные яичники. Более того, в связи с отсутствием ФИМП мюллеров проток превращается во внутренние женские гениталии. Это сочетание последних с мужеподобной внешностью носит название *адреногенитального синдрома* (см. также разд. 17.5).

Половая дифференцировка ЦНС. Головной мозг мужчин и женщин тоже морфологически неодинаков. У плода мужского пола под влиянием андрогенов он маскулинизируется. Показано, что у лиц с *адреногенитальным синдромом*, которых воспитывали как девочек, поскольку вскоре после рождения у них был обнаружен женский генотип, впоследствии наблюдались физиологические и поведенческие особенности, указывавшие на маскулинизацию мозга. Если на мозг во время эмбрионального развития андрогены не действуют, он остается феминизированным.

32.2. Гормональная регуляция функций гонад

Функции репродуктивных органов мужчин и женщин находятся под гормональным контролем. В определенной степени гормоны влияют и на половое поведение. В связи с этим половые гормоны исключительно важны для выживания вида, хотя и не жизненно необходимы отдельному индивиду. У представителей обоих полов образуются и мужские, и женские половые гормоны, но соотношение их различно.

Секреция и действие гонадотропинов. Для репродукции нужны два гипофизарных гормона – **фолликулостимулирующий (ФСГ)** и **лютеинизирующий (ЛГ)** (разд. 17.3). Оба они – гликопротеины, состоящие из двух субъединиц. Химическое строение этих гормонов у мужчин и женщин одинаково. Одно время думали, что у мужчин существует также гормон, стимулирующий интерстициальные клетки Лейдига, отличный по структуре от ЛГ. Его назвали *гормоном, стимулирующим интерстициальные клетки*. Однако затем была доказана его идентичность ЛГ. Установлено, что ЛГ и ФСГ выделяются под действием особого *рилизинг-гормона*, или *либерина*, получившего название *гонадотропин-рилизинг-гормона*, или *гонадолиберина*. Он представляет собой декапептид и в настоящее время синтезирован для диагностических и лечебных целей [10,19]. Гонадолиберин образуется в нейронах гипоталамуса, аксоны которых оканчиваются на портальных сосудах срединного возвышения. Эти нейроны обладают особыми нейрофизиологическими свойствами. У половозрелых индивидов они активируются в фазе друг с другом, т. е. синхронно, так что все одновременно высвобождают декапептид в портальную систему [2, 3]. Такая *синхронизированная по фазе активация гонадолибериновых нейронов* исключительно важна для нормальной секреции ФСГ и ЛГ гипофизом [13, 17]. У представителей обоих полов два этих гонадотропных гормона стимулируют *синтез и секрецию половых гормонов* в гонадах. Все половые гормоны – стероиды. У мужчин основной продукт секреции гонад – *андрогены*; они образуются под влиянием ЛГ. У женщин ФСГ стимулирует *рост фолликула* и *синтез эстрогенов*, а ЛГ – секрецию яичниками *прогестинов*.

Половые стероиды, как и все стероидные гормоны, образуются из *холестерола*. Первая стадия их биосинтеза – отщепление его боковой цепи под действием десмолазы с образованием прегненолона,

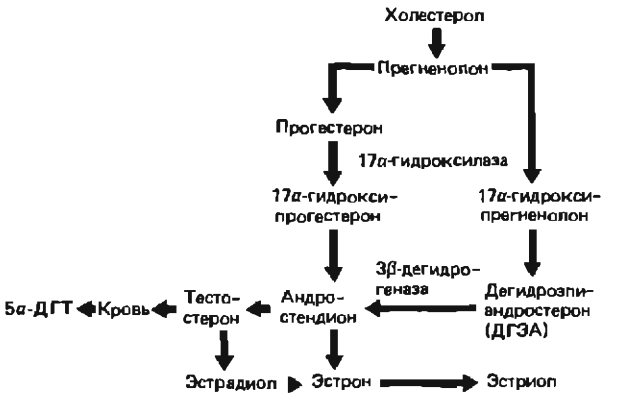

Рис. 32.1. Пути биосинтеза половых стероидных гормонов. В определенных органах (семенные пузырьки, простата, кожные сальные железы и волосяные фолликулы) циркулирующий в крови тестостерон превращается в 5α-дигидротестостерон (5α-ДГТ)

который затем превращается в прогестерон под действием 3β-ол-дегидрогеназы. **Прогестерон** – важнейший гормон *желтого тела*, которое вырабатывает и выделяет его в относительно больших количествах во второй половине менструального цикла. Однако гораздо больше этого гормона секретирует *плацента* во время беременности.

В остальных секретирующих стероиды клетках гонад прогестерон образуется лишь как промежуточный продукт биосинтеза андрогенов и эстрогенов. Схема этого биосинтеза представлена на рис. 32.1. Важнейший андроген семенников – **тестостерон**, образуемый и высвобождаемый в кровь интерстициальными клетками Лейдига. В ряде случаев (например, в ЦНС) он сам действует на клетки-мишени, но в других активной формой является 5α-дигидротестостерон (5α-ДГТ), образующийся в клетках-мишенях путем восстановления тестостерона. 5α-ДГТ, например, влияет на характер распределения волосяного покрова, активность сальных и вспомогательных половых желез (простаты, семенных пузырьков).

В яичниках перед овуляцией фолликулярные клетки синтезируют и секретируют *эстрогены*. Наиболее важный и физиологически активный из них – **17β-эстрадиол**. Эстрогены возникают из андрогенов путем ароматизации кольца А и отщепления метильной группы.

Основное количество всех половых гормонов в крови связано нековалентной связью с белками плазмы, главным образом с особым *глобулином* (см. с. 826), обладающим относительно высоким сродством к эстрогенам и андрогенам. Биологически активны только свободные стероидные гормоны, не связанные с транспортными белками.

32.3. Гормональная регуляция половых функций у мужчин

Регуляция функции гонад

Секреция гипоталамическими нейронами гонадолиберина происходит у мужчин с интервалами в 2–4 ч [6]. У многих мужчин импульсное высвобождение этого гормона, а следовательно ЛГ и ФСГ, происходит чаще всего ночью и рано утром. В результате существуют выраженные суточные колебания уровня тестостерона, который коррелирует с содержанием в крови ЛГ. В опытах с «обратным» режимом дня и в исследованиях посменно работающих людей показано, что секреция ЛГ и тестостерона определяется режимом сна, а не периодом суток.

ЛГ стимулирует образование андрогенов интерстициальными клетками. Андрогены, синтезируемые семенниками, необходимы для нормального сперматогенеза [2, 5]; важнейший из них – тестостерон. Поступая в кровь, он достигает гипофиза и ЦНС и подавляет по механизму *отрицательной обратной связи* секрецию ЛГ и гонадолиберина соответственно. После кастрации (удаления семенников) концентрация тестостерона в крови резко падает. На это реагируют чувствительные к андрогенам нейроны, которые передают сигнал гипоталамическим нейронам, секретирующим гонадолиберин, и те усиливают его секрецию. Одновременно повышается чувствительность к нему гипофизарных клеток, образующих гонадотропины. В результате повышается *секреция ЛГ* (в особо выраженной импульсной форме) и *ФСГ*. Однако после введения физиологических доз тестостерона в крови падает только концентрация ЛГ. На основании этих и других физиологических и биохимических данных высказано предположение, что в семенниках образуется пептидергический фактор, избирательно угнетающий секрецию ФСГ путем воздействия, видимо, на уровне гипофиза. Гормоны с таким действием (пока неясно, один или несколько) получили название *ингибинов* [5]. Однако существуют ли нейронные структуры, чувствительные к ингибинам, пока неизвестно. Регуляторная система гипоталамус-гипофиз-семенники схематически изображена на рис. 32.2.

Сперматогенез

Образование и созревание половых клеток. Под влиянием ФСГ и образующихся в семенниках андрогенов в *извитых семенных канальцах* идет процесс **сперматогенеза** [3, 5]. Его можно разделить на три стадии:

1) митотическое деление сперматогониев,

2) мейоз,

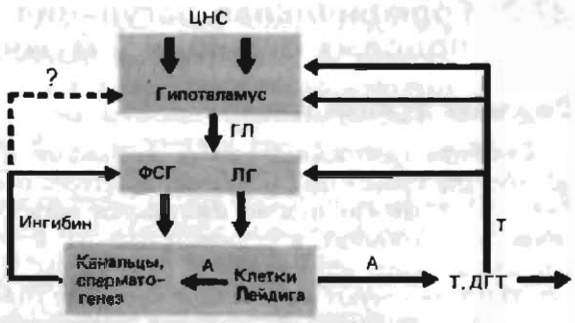

Рис. 32.2. Регуляторная система гипоталамус–гипофиз–семенники. Гипоталамические нейроны выделяют в кровь портальных сосудов гипофиза декапептид гонадолиберин (ГЛ), который стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. ЛГ стимулирует секрецию интерстициальными клетками Лейдига андрогенов (А), действующих по механизму отрицательной обратной связи на гипоталамус и гипофиз; таким образом замыкается одна регуляторная петля. ФСГ индуцирует сперматогенез в извитых канальцах семенников. В то же время клетки Сертоли этих канальцев секретируют пептид ингибин, поступающий с кровью в гипофиз и избирательно подавляющий секрецию ФСГ (пока неизвестно, оказывает ли он угнетающее действие и на гипоталамус). Андрогены, образующиеся в клетках Лейдига под действием ЛГ, также необходимы для нормального сперматогенеза в канальцах. Главный секретируемый семенниками андроген–тестостерон (Т). На клетки периферических органов-мишеней (кожные структуры, простата, семенные пузырьки и т. п.) он действует только после превращения в 5α-дигидротестостерон (ДГТ). ДГТ не влияет на гипоталамус и гипофиз. Чувствительные к тестостерону нейроны присутствуют также в лимбической системе мозга, где он стимулирует формирование полового и агрессивного поведения

3) созревание сперматид и превращение их в сперматозоиды.

Последний этап называется *спермиогенезом*. Весь процесс продолжается около 70 дней. Эпителий семенных канальцев состоит из *опорных клеток* (клеток Сертоли) и *половых клеток* на разных стадиях созревания. Первичные половые клетки называются *сперматогониями*. Они превращаются в сперматоциты, развитие которых зависит от клеток Сертоли, образующих питательную и эндокринную среду, необходимую для их созревания. Эти клетки вырабатывают *андрогенсвязывающий белок*, транспортирующий в них тестостерон из интерстициальных клеток. Затем он ароматизируется, превращаясь в *эстрогены*, которые наряду с андрогенами необходимы для созревания сперматоцитов. Кроме того, по-видимому, именно в клетках Сертоли образуется *ингибин*.

Полностью сформировавшиеся сперматоциты поступают в протоки *эпидидимиса*. Прохождение через него необходимо для приобретения гаметами подвижности и способности оплодотворять яйцеклетку. Половые клетки, извлеченные непосредственно из семенных канальцев, неподвижны и не могут проникнуть через блестящую оболочку ооцита. Таким образом, в канальцах эпидидимиса происходит *окончательное созревание сперматоцитов*; этот процесс занимает 5–12 дней [5, 7] и детально пока не изучен. Небольшая часть сперматоцитов остается в эпидидимисах, но основная их масса запасается в семявыносящих протоках и их ампулах, где они сохраняют фертильность месяцами.

Семенная жидкость и подвижность гамет. Нормальные сперматозоиды способны к локомоции за счет извивающихся движений длинного жгутообразного «хвоста». Этому движению способствует слабощелочная среда, а в кислой гаметы выглядят ригидными. Поскольку у влагалищных секретов слабокислая реакция, для ее нейтрализации к семенной жидкости добавляются *щелочные компоненты*. Основная масса этой жидкости образуется не в семенниках, а в *семенных пузырьках* и *предстательной железе (простате)*. Жидкость, поступающая в эякулят из семенных пузырьков, *богата фруктозой, простагландинами и фибриногеном*, обеспечивающими питание гамет и коагуляцию спермы. Простагландины могут повышать подвижность полового тракта женщины, а из фибриногена образуется фибрин, вызывающий коагуляцию семенной жидкости после эякуляции. В состав эякулята входит также молокообразный щелочной секрет простаты, содержащий ферменты, необходимые для коагуляции и последующего фибринолиза спермы. Таким образом, эякулят представляет собой сочетание богатой гаметами жидкости из семявыносящего протока и секретов семенных пузырьков, простаты, а также слизистых желез, главным образом бульбоуретральных (куперовых), расположенных в сфинктере мочеиспускательного канала. Под действием семенной жидкости кислая среда влагалища становится *слабощелочной*, что обеспечивает *оптимальные условия для продвижения сперматозоидов*.

Функции эпидидимисов и желез, расположенных вдоль протоков, по которым проходит сперма, зависят от андрогенов. При этом в клетках органов-мишеней тестостерон, секретируемый интерстициальными клетками, превращается в активную форму – 5α-ДГТ.

Действие андрогенов

Анаболическое действие. Основной гормон, секретируемый семенниками, – **тестостерон**. Бóльшая его часть соединена с белком, так называемым *глобулином, связывающим половые гормоны*, или тестостерон-эстрадиол-связывающим *глобулином*. Биологически активен только свободный тестосте-

рон, растворенный в плазме. У андрогенов разнообразное периферическое действие. В организме они играют роль *белковых анаболиков*, т. е. стимулируют синтез белка. Именно по этой причине мужчины, как правило, крупнее женщин и более мускулистые. За счет этого же стимулируется рост костей. Два последних эффекта особенно сильно проявляются при физической тренировке. Во многих локализованных в коже структурах поступающий с кровью тестостерон восстанавливается до 5α-ДГТ. Здесь он определяет мужской тип волосяного покрова (рост бороды и т. п.) и избыточные сальные выделения (себорею).

Все *анаболики*, используемые в медицине и спорте (злоупотребление их спортсменами недопустимо, но сильно истощенным людям они полезны),– *производные андрогенов*, поэтому все они обладают характерным вирилизирующим действием.

Половое поведение и агрессивность. Половые стероиды действуют по механизму отрицательной обратной связи на гипоталамус и лимбическую систему [8, 15]– структуру ЦНС, ответственную за агрессивность и половое поведение. В гипоталамусе они влияют на секреторную активность нейронов, секретирующих гонадолиберин.

У самцов многих видов млекопитающих циркулирующие в крови *андрогены*, и в первую очередь тестостерон, исключительно важны для формирования *полового поведения* и одновременно *агрессивности*. Для поддержания нормального мужского поведения (полового и других форм) *пороговая* концентрация тестостерона в крови должна составлять 1–2 нг/мл; дальнейшее ее повышение не дает никакого эффекта. Иными словами, соблюдается принцип «все или ничего».

У всех видов животных концентрация тестостерона в крови после *кастрации* падает ниже пороговой величины. В большинстве случаев это ослабляет либидо и агрессивность. Интересно, однако, что у мужчин половое влечение часто сохраняется после кастрации длительное время. Взаимосвязь между концентрацией тестостерона в крови и агрессивностью важна с точки зрения судебной медицины. Удаление гонад (кастрация) или введение веществ, блокирующих действие андрогенов (антиандрогенов), нередко позволяют ослабить компульсивные, т. е. неконтролируемые (часто преступные), формы поведения. Когда врач прописывает кастрированным таким образом лицам андрогены, существует риск повышения их агрессивности и либидо.

Семенники функционируют в течение всей жизни мужчины. Хотя с возрастом секреция тестостерона снижается, нормальный сперматогенез часто идет до глубокой старости.

32.4. Гормональная регуляция половых функций у женщин

Созревание фолликула

Яичник новорожденной девочки содержит многие миллионы *примордиальных фолликулов* [5, 9]. Большинство их дегенерирует в процессе развития ребенка, и к моменту полового созревания остается лишь несколько сотен тысяч *первичных фолликулов*. У женщин половая функция сохраняется максимум до 40–45 лет. Во время каждого менструального цикла овулирует один фолликул. В среднем за год бывает 13 овуляторных циклов; следовательно, за всю жизнь овулирует не более 600 фолликулов. Тем не менее в конце репродуктивного периода жизни в яичнике остается лишь несколько первичных фолликулов (если вообще остается). Значит, в течение каждого цикла созревают многие тысячи их, т. е. *существует когорта созревающих фолликулов*. По неизвестным пока причинам только один фолликул из этой когорты становится доминантным и достигает стадии овуляции. Таким образом, *в каждом менструальном цикле для оплодотворения доступна, как правило, лишь одна яйцеклетка*. Однако в среднем в одном из 200 циклов одновременно становятся доминантными два фолликула, так что могут быть оплодотворены две яйцеклетки. Следовательно, в одной из 200 беременностей развиваются разнояйцовые (дизиготные) близнецы. Вероятность того, что в процессе дробления произойдет полное разделение оплодотворенной яйцеклетки с образованием однояйцовых (монозиготных) близнецов также равна 1:200. Таким образом, *на каждые 100 беременностей приходится одна близнецовая*.

Регуляция функции гонад у женщин

Система гормональной регуляции. На рис. 32.3 схематически изображена регуляторная система гипоталамус-гипофиз-яичники. Ее работа основана на тех же принципах, что и в случае мужских гонад. В гипоталамусе есть нейроны, секретирующие **гонадолиберин**, который выделяется в кровь через окончания аксонов на портальных сосудах. В гипофизе этот гормон взаимодействует со своими рецепторами на поверхности клеток, синтезирующих ЛГ или ФСГ. Повышение в результате **секреции ФСГ** приводит к развитию в яичнике когорты *первичных фолликулов во вторичные*. По неизвестным пока причинам только один из последних становится *доминантным*, превращаясь в третичный фолликул, и наконец, *в граафов пузырек* [11].

На рис. 32.4 показаны кривые изменения концентрации гормонов в крови в течение менструального цикла. Ниже схематически изображены соответствующие изменения в яичниках и эндометрии.

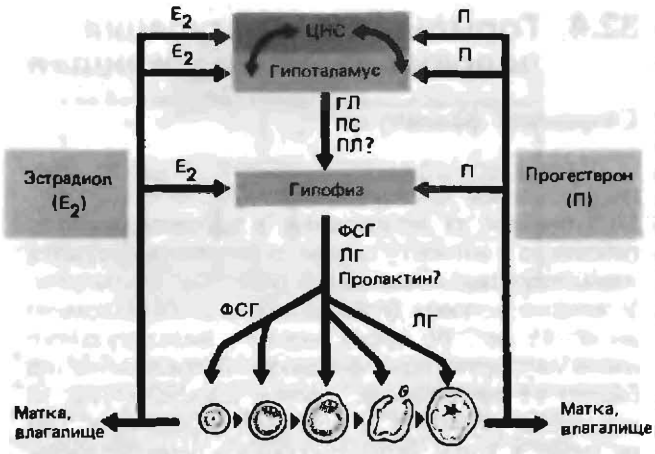

Рис. 32.3. Регуляторная система гипоталамус–гипофиз–яичники. Декапептид гонадолиберин (ГЛ), высвобождаемый гипоталамическими нейронами, стимулирует секрецию гонадотропинов ФСГ и ЛГ. ФСГ индуцирует созревание фолликулов. У человека одновременно созревает только один из них (крайне редко – два). Созревающий фолликул образует все возрастающие количества эстрадиола (E_2), вызывающего пролиферацию эндометрия. Достигнув достаточно высокой концентрации, E_2 по механизму положительной обратной связи усиливает в середине менструального цикла выброс гонадолиберина и повышает чувствительность к нему гипофизарных клеток, секретирующих ЛГ и ФСГ. В результате возникает пик выброса ЛГ и ФСГ в середине цикла. ЛГ вызывает овуляцию и лютеинизацию гранулезных клеток фолликула. Последние под его влиянием начинают секретировать прогестерон (П). Стероиды E_2 и П действуют на гипоталамус и гипофиз по механизму отрицательной обратной связи, подавляя во второй половине цикла секрецию ЛГ и ФСГ. Оба гормона действуют также на высшие отделы ЦНС, поэтому либидо (половое влечение) зависит от стадии цикла. ПС – пролактостатин; ПЛ – пролактолиберин

Созревающие фолликулы секретируют эстрогены, среди которых важнейший – **эстрадиол**. Третичные фолликулы и особенно граафов пузырек образуют все возрастающие его количества, поступающие с кровью в гипофиз, гипоталамус и высшие отделы ЦНС. При *низкой концентрации эстрогенов в крови* у клеток, секретирующих ЛГ и ФСГ, *низка чувствительность* к гонадолиберину; кроме того, в этих условиях, по всей вероятности, его и секретируется мало. Иными словами, в подпороговой концентрации эстрадиол по механизму *отрицательной обратной связи* угнетает секрецию ЛГ и ФСГ, и их уровень в крови остается низким. По мере созревания фолликула концентрация эстрадиола в крови повышается и непосредственно перед овуляцией становится настолько высокой (рис. 32.4), что чувствительность к гонадолиберину гипофизарных клеток, секретирующих ЛГ и ФСГ, внезапно резко возрастает; по-видимому, одновременно усиливается и секреция гонадолиберина гипоталамусом. Таким образом, теперь эстрадиол по механизму *положительной обратной связи* повышает секрецию ЛГ и ФСГ. Выброс в кровь **ЛГ** приводит к *овуляции*; рост его концентрации в крови инициирует разрыв фолликула. Гранулезные клетки внутри него, секретировавшие до этого эстрадиол, начинают теперь вырабатывать и выделять также все больше основного гестагена **прогестерона**. Этот зависимый от ЛГ процесс называют *лютеинизацией*, так как он приводит к превращению разорвавшегося фолликула в *желтое тело* (corpus luteum). Хотя эстрадиола еще секретируется относительно много, в сочетании с прогестероном он подавляет гормональную активность гипофиза и гипоталамуса, и секреция ЛГ и ФСГ возвращается к базальному уровню.

Прогестерон действует на гипоталамические

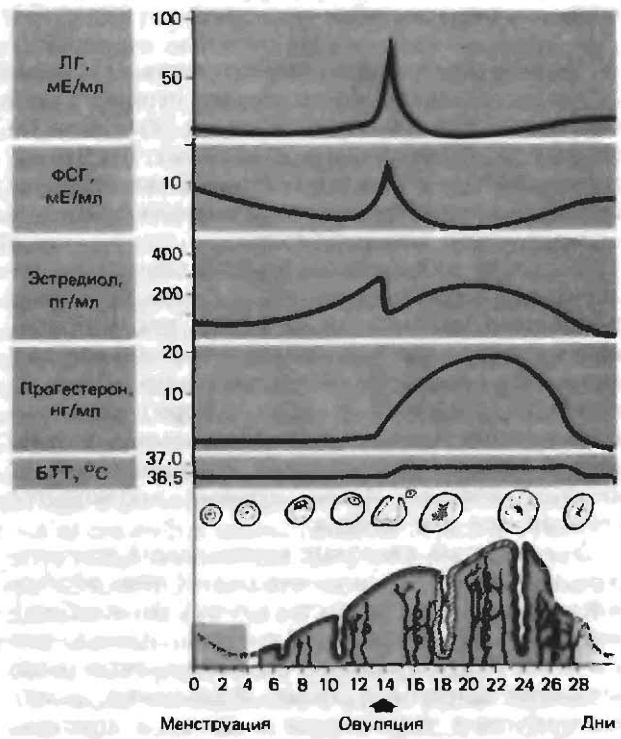

Рис. 32.4. Концентрация гормонов в крови в течение менструального цикла. В фолликулиновой фазе один фолликул созревает до стадии третичного и секретирует все больше эстрадиола, вызывающего пролиферацию эндометрия. В середине цикла возникает пик выброса из гипофиза ЛГ и ФСГ, индуцирующий овуляцию. Разорвавшийся фолликул превращается в желтое тело, которое секретирует большие количества прогестерона. Под его действием пролиферативный эндометрий превращается в секреторный. Повышенный уровень прогестерона вызывает также небольшой рост базальной температуры тела (БТТ). Менструальное кровотечение возникает в результате падения концентрации прогестерона.

центры терморегуляции, вызывая повышение базальной температуры тела (*термогенный эффект*). При высокой его концентрации она увеличивается приблизительно на 0,5 °С. По не вполне понятным причинам период существования желтого тела составляет приблизительно 14 суток. К концу его секреция прогестерона ослабляется, и начинается процесс *лютеолиза*. Базальная температура тела также снижается до преовуляторного уровня. Таким образом, для менструального цикла характерна *двухфазная температурная кривая*. Такой ее тип - важный диагностический показатель, поскольку повышение температуры может указывать на преовуляторный выброс ЛГ, что позволяет предполагать наличие овуляции. Кроме того, по длительности фазы повышенной температуры можно судить о периоде жизни желтого тела. В норме *менструальный цикл продолжается 28 суток*, считая с первого дня одной менструации до первого дня следующей.

Таким образом, менструальный цикл включает два характерных явления: овуляцию и проявляющееся внешне менструальное кровотечение. Как связаны между собой овуляция и менструация? Описанная выше система нейроэндокринной регуляции функции яичников создает условия для развития беременности в матке. Ее полость выстлана изнутри слизистой оболочкой – *эндометрием*, структура которой меняется в зависимости от баланса половых стероидов [12]. В начале цикла присутствуют только базальные слои эндометрия. По мере *увеличения концентрации эстрогенов* в первой половине цикла происходит пролиферация его клеток, и к середине цикла, т. е. к моменту преовуляторного выброса ЛГ и ФСГ, он становится значительно толще. После овуляции в эндометрии под влиянием повышенного уровня прогестерона в крови развиваются криптовидные железы; их появление характеризует переход от *пролиферативной фазы* к *секреторной*. В этом состоянии эндометрий наиболее подготовлен к развитию беременности.

В момент **овуляции** готовая к оплодотворению яйцеклетка выходит вместе с фолликулярной жидкостью из разорвавшегося граафова пузырька и попадает в одну из маточных (фаллопиевых) труб, связывающих яичники с полостью матки. Если оплодотворения не происходит, необходимость в дальнейшем готовности эндометрия к беременности отпадает. При базальном уровне ЛГ желтое тело сохраняется приблизительно 14 суток. Когда оно перестает функционировать, *уровень прогестерона падает*, и эндометрий регрессирует, поскольку требует высокого уровня этого гормона. Происходит сужение оснований его спиральных артерий, а в результате его ткани быстро атрофируются и слущиваются. *Отслоение эндометрия* и связанное с этим кровотечение внешне проявляются как **менструация**. К моменту ее окончания в эндометрии остаются только его базальные слои.

Две фазы цикла имеют по нескольку названий, соответствующих характерным особенностям гормонального статуса, яичников или эндометрия. Поскольку в течение первой фазы, т. е. перед овуляцией, происходит созревание фолликула, она называется **фолликулиновой**. Кроме того, о ней говорят как об *эстрогенной фазе*: растущие фолликулы секретируют все больше эстрогенов. Под влиянием последних происходит пролиферация эндометрия, поэтому применяют также термин *пролиферативная фаза*. Во второй половине цикла, т. е. после овуляции, образуется *желтое тело*, в связи с чем ее называют **лютеиновой**. Желтое тело секретирует прогестерон, а поскольку это гестаген, с точки зрения эндокринологии эта фаза будет *гестагенной*. Под действием прогестерона пролиферативный эндометрий превращается в секреторный, поэтому вторую половину цикла называют также **секреторной**. Если зачатия не происходит, весь цикл повторяется: образование и регрессия желтого тела с менструацией, которая в конечном итоге вызывается падением концентрации прогестерона.

Импульсный характер секреции гонадолиберина. Показано, что у женщин, как и у мужчин, секреция гонадолиберина нейронами гипоталамуса происходит не в непрерывном, а в импульсном режиме [2, 3, 11], т. е. активность этих нейронов также синхронизирована по фазе. В первой половине цикла (перед овуляцией) выбросы гонадолиберина происходят приблизительно через каждые 90 мин. После овуляции под влиянием высокой концентрации прогестерона они становятся более редкими и происходят с такой же частотой, как у мужчин (каждые 3–4 ч). Импульсный характер секреции гонадолиберина гипоталамусом исключительно важен для регуляции секреции ЛГ и ФСГ.

В серии эффектных опытов на обезьянах было показано [13, 17], что импульсная секреция гонадолиберина гипоталамическими нейронами служит сигналом для гипофиза. Для выяснения физиологического значения такого характера секреции гонадолиберина у самок макаков-резусов удаляли гипоталамус; это приводило к прекращению секреции ЛГ и ФСГ. Затем с помощью насоса животным каждые 60 мин внутривенно вводили порцию гонадолиберина, т. е. искусственным путем воспроизводили функциональную активность гипоталамуса. В результате секреция ЛГ и ФСГ быстро повышалась до нормы. Затем варьировали частоту инъекций гонадолиберина. При введении его не реже двух раз в час или, напротив, реже одного раза в час секреция ЛГ и ФСГ изменялась и чаще всего снижалась. При непрерывном введении гонадолиберина в общей дозе, эквивалентной той, которая при импульсном поступлении обеспечивала нормальную секрецию ЛГ и ФСГ, секреция этих гормонов полностью прекращалась. В таких условиях даже увеличение количества вводимого гонадолиберина ее не стимулировало.

Очевидно, на гипофизарные клетки, секретирующие ЛГ и ФСГ, гонадолиберин должен действовать через определенные постоянные интервалы времени. В таких условиях эти гормоны выделяются из гипофиза в количествах, поддерживающих их концентрацию в крови на нормальном базальном уровне. Тогда под влиянием ФСГ фолликулы, созревающие в яичниках, постепенно усиливают образование *эстрадиола*. Особенно сильно его секреция растет после формирования граафова пузырька. Как показано в опытах на обезьянах, высокий уровень эстрогенов в крови *сенситизирует гипофизарные клетки, образующие ЛГ и ФСГ*, таким образом, что постоянное импульсное введение гонадолиберина приводит теперь к выбросу массивных количеств ЛГ, индуцирующих овуляцию. При этом в середине цикла усиливается также секреция ФСГ, и как результат в яичниках начинает созревать новая когорта фолликулов для следующего цикла.

Эти данные, полученные на обезьянах с удаленным гипоталамусом, можно экстраполировать на человека. Есть заболевание, при котором импульсная секреция гонадолиберина гипоталамусом либо отсутствует, либо происходит с неоптимальной частотой. В этих условиях созревание фолликулов нарушается, овуляции и менструаций не происходит. Это состояние носит название *гипоталамической аменореи*. Невозможность забеременеть часто заставляет таких женщин обращаться к врачу. Специалист, знакомый с физиологическими причинами расстройства, легко поможет пациентке, предложив портативный насос, периодически вводящий ей гонадолиберин с оптимальной частотой. Тот факт, что только такая частота обеспечивает оптимальную секрецию ЛГ и ФСГ, можно использовать и для подавления последней (*бескровная обратимая кастрация*). Исходя из описанных опытов, в которых непрерывное введение гонадолиберина блокировало секрецию ЛГ и ФСГ, такой же эффект дает назначение его пролонгированных *аналогов*. После первоначального усиления секреции гонадотропных гормонов гипофиза она полностью прекратится активность яичников также. Разумеется, и мужские гонады можно «отключить» этим же способом, поскольку принцип действия регуляторных гормонов у обоих полов одинаков. В любом случае эффект сводится к кастрации и имеет то преимущество, что она не требует хирургического вмешательства и является обратимой. Эта ситуация нередко используется для диагностики и лечения.

Модулирующее действие эстрогенов и гестагенов на амплитуду и частоту пиков ЛГ показано на рис. 32.5. Импульсный характер секреции гонадолиберина гипоталамическими нейронами особенно четко проявляется у женщин с *удаленными яичниками*. Поскольку у них не работает механизм *отрицательной обратной связи*, который в норме зависит от низких концентраций эстрадиола, наблюдаются мощные выбросы ЛГ. При базальной концентрации эстрогенов импульсная секреция гонадолиберина сохраняется, но гипофизарные клетки под действием *эстрадиола* становятся менее

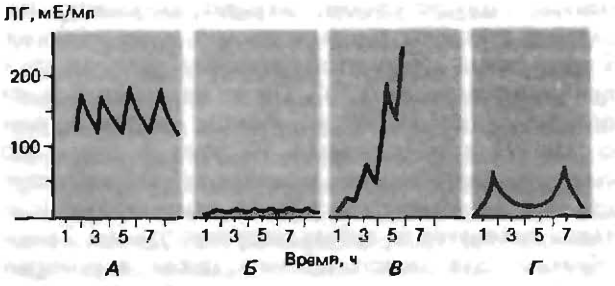

Рис. 32.5. Импульсный характер секреции ЛГ у женщин и различные виды обратной связи при действии эстрогена и прогестерона. *А*. Яичники удалены. *Б*. Фолликулиновая фаза. Действие эстрадиола по механизму отрицательной обратной связи. *В*. Фолликулиновая фаза. Действие эстрадиола по механизму положительной обратной связи. *Г*. Лютеиновая фаза. Действие прогестерона

чувствительными к нему и амплитуда пиков ЛГ сильно снижается. Количество гонадолиберина, высвобождаемое за один раз, в присутствии умеренных количеств эстрогена тоже уменьшается. Когда его концентрация в течение некоторого времени высока, он действует по принципу *положительной обратной связи*. В этих условиях каждый выброс гонадолиберина вызывает более сильный ответ секретирующих ЛГ клеток, в конечном счете достигающий уровня, который *запускает овуляцию* [2]. По всей вероятности, в этой ситуации пики гонадолиберина также выше по амплитуде. В *лютеиновой фазе*, характеризующейся умеренной концентрацией эстрадиола и явно повышенным уровнем прогестерона, частота выбросов гонадолиберина снижена, и секреция ЛГ происходит не чаще, чем через каждые 3–4 ч (рис. 32.5).

Образование пептидов в яичниках. Уже отмечалось, что в семенниках образуется белок, избирательно угнетающий секрецию ФСГ. Этот гормон, названный *ингибином*, синтезируется и в яичниках, выполняя у женщин ту же роль, что и у мужчин. Клетки желтого тела продуцируют пептид, соответствующий гормону задней доли гипофиза – октапептиду *окситоцину*. Возможно, он участвует в процессе *лютеолиза*. Показано присутствие в яичниках и второго нейрогипофизарного гормона – *АДГ*. Кроме того, клетки желтого тела образуют и более крупный пептид *релаксин*, функция которого в яичниках не до конца понятна. Этот гормон синтезируется также плацентой и маткой во время беременности. Он облегчает процесс родов, вызывая расширение шейки матки и расслабление лонного сращения. Помимо перечисленных в яичниках образуется еще целый ряд пептидов, которые в других органах пока не обнаружены. По-видимому, они участвуют в сложной регуляции менструального цикла. Совсем недавно было показано, что гонады секретируют пептиды, относящиеся к группе *эндогенных опиоидов*, а также *вазоактивный кишечный пептид*, *окситоцин* и *вазопрессин*. Функция этих гормонов в яичнике пока малопонятна.

Фертильность женщин. Яйцеклетка сохраняет *фертильность* в течение приблизительно 24 ч. Следовательно, чтобы произошло оплодотворение, сперма должна присутствовать в женских половых путях в момент овуляции и в течение некоторого периода после нее. Оплодотворение почти всегда происходит еще в *маточной трубе*. Поскольку время, необходимое для поступления туда спермы из влагалища варьирует, оплодотворение возможно и при половом сношении за 48 ч до овуляции. Позже чем через 24 ч после нее оплодотворение практически невозможно.

Часто трудно определить **оптимальное время для зачатия.** Образующееся после овуляции желтое тело секретирует повышенные количества прогестерона и температура тела повышается. Эти несколько часов были бы идеальным временем для зачатия, но поскольку яйцеклетка сохраняет фертильность в течение всего лишь 24 ч, половое сношение должно произойти еще до овуляции. Таким образом, партнеры, желающие иметь ребенка, должны вступать в него непосредственно перед тем днем, когда ожидается овуляция.

Контрацепция

Двухфазную кривую базальной температуры тела можно также использовать в целях *контрацепции*, правда, весьма ненадежной. Если беременность нежелательна, следует воздерживаться от полового сношения в течение 2–3 дней перед ожидаемой овуляцией и 24 ч после повышения базальной температуры тела (*метод Кнауса–Оджино*).

Гормональная контрацепция: таблетки. Давно известно, что можно подавить овуляцию с помощью эстрогена и/или прогестерона. Такой же эффект дает сочетание двух этих гормонов, и именно оно лежит в основе *оральных контрацептивов*. Механизм их действия долго оставался неясным. Сейчас известно, что они снижают *частоту* и предположительно *амплитуду пиков гонадолиберина*. Важно также *прямое действие эстрогенов и гестагенов на гипофиз*. Наконец, нефизиологически высокие концентрации эстрогена и гестагена в крови снижают чувствительность к гонадолиберину гипофизарных клеток, секретирующих ЛГ и ФСГ. Благодаря этим трем эффектам оральные контрацептивы полностью блокируют *преовуляторный выброс ЛГ* и *ФСГ*. Однако под действием содержащихся в них эстрогенов происходит пролиферация эндометрия, а гестагены обеспечивают превращение пролиферативного эндометрия в секреторный. По окончании курса приема контрацептива, продолжающегося 21 день, происходит *вызванная отменой гормонов менструация*, подобная обычной менструации, наступающей при нормальном цикле в отсутствие контрацептива.

«Суперагонисты» гонадолиберина. Как говорилось выше, оптимальная секреция ЛГ и ФСГ гипофизом происходит только при определенной периодичности выбросов гонадолиберина. Химическое строение этого декапептида можно изменить так, что полученное производное будет еще более эффективно. Такие *аналоги гонадолиберина* действуют сильнее и значительно продолжительнее, чем он сам. Они нарушают оптимальный ритм стимуляции гипофиза, вследствие чего рецепторы гонадолиберина у гонадотропных клеток теряют к нему чувствительность. Это называют *отрицательной, или понижающей, регуляцией* (down regulation) рецепторов. При неоднократных введениях таких «суперагонистов» гонадолиберина секреция ЛГ и ФСГ вначале усиливается, а затем гипофиз вообще перестает их выделять. Уровень ЛГ и ФСГ в крови падает практически до нуля, поэтому фолликулы не созревают и овуляции не происходит. Поскольку фолликул не созревает, эстрогены не образуются, и возникает картина овариэктомии. Конечно, это не лучший метод контрацепции, но он может стать альтернативой, если по медицинским показаниям функцию яичников требуется подавить (например, при гормон-зависимых карциномах).

32.5. Половое созревание и менопауза

Половое созревание

Гормональные факторы. Половая зрелость – это *способность к деторождению*. Пока мало известно, что́ индуцирует половое созревание. Импульсная секреция гонадолиберина гипоталамусом происходит, по-видимому, даже у новорожденных: в их крови присутствуют измеримые количества ЛГ и ФСГ [18]. Как следствие, наблюдаются признаки активации гонад обоими гонадотропными гормонами. Однако вскоре импульсная секреция гонадолиберина прекращается, и после первых трех–шести месяцев жизни ЛГ и ФСГ в крови практически отсутствуют. *Синхронная фазовая активность* гипоталамических гонадолиберинов нейронов восстанавливается только с *началом полового созревания* (у девочек между 9 и 11 годами, у мальчиков – между 11 и 13). Сначала эта активация наблюдается только во время *глубокого сна*, поэтому секреция гонадотропинов повышается ночью, когда они стимулируют активность гонад. По мере полового созревания импульсная секреция гонадолиберина *перестает зависеть от фаз сна* и все чаще наблюдается в дневное время. Это характеризует наступление половозрелого периода.

В опытах на новорожденных самках обезьян резусов с поврежденным гипоталамусом показано, что для активации функции яичников достаточно импульсного введения одного гонадолиберина (с. 829). Очевидно, они способны овулировать в ответ на соответствующее гормональное воздей-

ствие уже в очень раннем возрасте. Следовательно, процесс полового созревания целиком зависит от ЦНС [3, 5].

В физиологических условиях приблизительно за два года до наступления половой зрелости наблюдается состояние, получившее название *адренархе*. По неясным пока причинам в этот период развивается сетчатая зона коры надпочечников, которая начинает секретировать большие количества андрогенов. Одно время думали, что адренархе – предпосылка полового созревания, но, как теперь известно, оно может наступать и без предшествующего адренархе.

Соматическое развитие мальчика или девочки в период полового созревания (пубертатный период) – прямое следствие повышенной секреции половых гормонов.

Половое созревание у мужчин. У детей мужского пола начало импульсной секреции гонадолиберина приводит к медленному росту секреции ЛГ и ФСГ. ФСГ стимулирует сперматогенез, а ЛГ – образование андрогенов. Под действием андрогенов происходит физическая и интеллектуальная вирилизация индивида, и усиление их секреции по мере полового созревания обусловливает соматическое превращение мальчика в мужчину. Основа всех этих эффектов – *активация анаболизма белков* (с. 826). Под влиянием андрогенов мускулатура становится более массивной, а в костях увеличивается содержание белка. Повышение концентрации андрогенов во время полового созревания вызывает также *скачкообразное увеличение линейных размеров тела*. Однако вслед за этим высокий уровень андрогенов приводит к *окостенению эпифизарных зон роста* длинных костей, в результате чего дальнейшее их удлинение прекращается.

Понимание такого характера действия андрогенов (вначале стимулирующих рост, а затем подавляющих его) важно с клинической точки зрения. У евнухов и евнухоидных детей окостенения эпифизарных зон роста не происходит, что приводит к *евнухоидному гигантизму*. С другой стороны, истинное *преждевременное половое созревание*, связанное со слишком ранним началом секреции андрогенов, характеризуется преждевременным скачком роста. Вначале такой ребенок крупнее нормального, но впоследствии в связи с также преждевременным окостенением зон роста оказывается «недомерком».

Другой характерный признак полового созревания у мужчин – *ломка голоса*, тоже происходящая под влиянием андрогенов. Последние стимулируют развитие поперечнополосатых мышц гортани («адамова яблока») и удлиняющиеся в результате голосовые связки начинают генерировать более низкие звуки. Под действием андрогенов развивается также *мужской тип волосяного покрова* (борода, оволосение груди и лобка). В волосяных фолликулах тестостерон превращается в 5 α-ДГТ (с. 827), который стимулирует рост волос именно по такому типу.

Отмеченное выше анаболическое действие андрогенов обеспечивает усиленный рост мускулатуры у мальчиков в пубертатный период и лучшее, чем у женщин, развитие мышечной массы у взрослых мужчин. Это действие андрогенов используется в фармакологии, поскольку прием **анаболиков** способствует выздоровлению астеничных больных. Все без исключения анаболики – производные андрогенов. Использование их в качестве *допинга* спортсменами в настоящее время запрещено, отчасти из-за нежелательных побочных эффектов. Неразумное использование анаболиков женщинами, занимающимися силовыми видами спорта, приводит не только к развитию мышц, но и к глубокому воздействию на их регуляторную систему гипоталамус–гипофиз–яичники.

Половое созревание у женщин. Начало фазовой синхронной активации гонадолиберинового нейронов – ключевой момент и в половом созревании девочек. Под влиянием все возрастающей концентрации ФСГ в крови начинается созревание нескольких фолликулов и секреция ими повышенных количеств *17 β-эстрадиола*. Однако на ранних стадиях полового созревания ни один из этих фолликулов не овулирует, и практически все они подвергаются атрезии. Как и у мужчин, выбросы гонадолиберина на первых порах происходят только ночью; лишь когда они распространяются и на дневное время, устанавливается тип *секреции ЛГ и ФСГ*, характерный для половозрелых женщин. В этих условиях один из созревающих фолликулов становится доминантным и секретирует достаточные количества **эстрадиола** для формирования положительной обратной связи (с. 828). В результате выброс ЛГ приводит к овуляции. Однако в пубертатный период у девочек часто бывают *ановуляторные циклы*: фолликулы созревают и секретируют большие количества эстрогена, но по не вполне ясным причинам овуляции не происходит. Такой цикл заканчивается менструацией, обусловленной падением уровня эстрогенов. Регулярные менструальные циклы устанавливаются только в поздний пубертатный период. У эстрогенов сравнительно *слабое анаболическое действие*, поэтому у девочек наблюдается *умеренный скачок роста* с последующим эпифизным окостенением, так что к концу пубертатного периода линейный рост тела прекращается. Эстрогены вызывают также соматические изменения, в результате которых формируются *женские вторичные половые признаки*.

Менопауза

Способность к деторождению не сохраняется в течение всей жизни женщины. Период, когда у нее

прекращаются менструальные циклы, называется менопаузой. Нередко в течение некоторого времени перед этим они становятся нерегулярными (состояние *пременопаузы*). После полного прекращения циклической активности половой системы наступает *постменопауза*. При менопаузе в яичнике оказываются израсходованными большинство фолликулов или даже все они. Поскольку они уже не созревают, секреция эстрадиола яичниками почти полностью прекращается, что равноценно эффекту овариэктомии.

Изменяющееся соотношение андрогенов и эстрогенов усиливает действие андрогенов, секретируемых надпочечниками, поэтому небольшая вирилизация женщин в постменопаузный период вполне естественна.

Вследствие чрезвычайно *низкого уровня эстрогенов* они уже не обеспечивают механизм отрицательной обратной связи с гипоталамусом и гипофизом. Чувствительные к эстрогенам нейроны сигнализируют о дефиците эстрогенов клеткам, секретирующим гонадолиберин, те усиливают его выделение, а он в свою очередь *стимулирует секрецию ФСГ* гипофизом. Однако ФСГ уже не может вызывать созревание фолликулов, поскольку их осталось слишком мало. Гонадолиберин стимулирует также *секрецию ЛГ*, поэтому в крови повышается уровень обоих гонадотропных гормонов. Поскольку пульсирующее выделение гонадолиберина гипоталамическими нейронами никогда не прекращается, в менопаузе у женщин сохраняется типичный пульсирующий характер секреции ЛГ и ФСГ. Он, естественно, не исчезает у индивидов обоих полов и после удаления гонад (эффект кастрации, см. рис. 37.5).

В период менопаузы и постменопаузы женщины часто испытывают характерные неприятные ощущения в начале каждого выброса ЛГ – *приливы*, вызываемые повышенной активацией гипоталамуса, связанной со слишком низким уровнем эстрогенов. Эти симптомы могут быть ослаблены за счет приема небольших доз эстрогенов. Последние обладают слабым анаболическим действием. Хотя этот эффект выражен не так сильно, как у андрогенов, он важен с клинической точки зрения. После прекращения секреции эстрогенов яичниками белковый матрикс костей может начать разрушаться, и возникает *остеопороз*. Его можно избежать путем приема с началом менопаузы эстрогенов.

32.6. Литература

Учебники и руководства

1. *Franchimont P.* Clinics in Endocrinology and Metabolism, Vol. 15, No. 1. Paracrine Contr. W. B. Saunders Company Philadelphia, 1986.
2. *Johnson M., Everitt B.* Essential Reproduction. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1980.
3. *Leyendecker G., Stock H., Wildt L.* Brain and Pituitary Peptides II. Pulsatile Administration of Gn-RH in Hypothalamic Failure: Basic and Clinical Aspects. S. Karger Basel, 1983.
4. *Martini L., James V. H. T.* The Endocrinology of Pregnancy and Parturition. Exp. Endocrinology Vol. 3, Academic Press, 1983.
5. *Shearman R. P.* Clinical Reproductive Endocrinology. Churchill Livingstone Edinburgh London Melburne and New York, 1985.
6. *Wagner T. O. F.* Pulsatile LHRH Therapy of the Male. TM-Verlag Hameln, 1985.
7. *Wilson J. O., Foster D. W.* William's Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders Co. 7th Edition Philadelphia, 1985.
8. *Wuttke W., Horowski R.* Gonadal Steroids and Brain Function. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981.
9. *Yen S. S. C., Jaffe R. B.* Reproductive Endocrihology. Saunders, Philadelphia, 1986.

Оригинальные статьи и обзоры

10. *Gullemin R.* Peptides in the Brain: the New Endocrinology of the Neuron (Nobel Lecture). Science, **202**, 390–402 (1978).
11. *Jaffe R. B., Monroe S. E.* Hormone Interaction and Regulation During the Menstrual Cycle. Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 6. pp. 219–247. Raven Press New York, 1980.
12. *Jensen E. V., Greene G. L., Closs L. E., DeSombre E. R. Nadji M.* Receptors Reconsidered: A 20-Year Perspective, Recent Progress in Hormone Research, Vol. **38**, 1–40 (1982).
13. *Knobil E.* Neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Progr. Horm. Res., **36**, 53–88 (1980).
14. *Leong O. A., Frawley L. S., Neill J. D.* Neuroendocrine Control of Prolactin Secretion. Ann. Rev. Physiol., **45**, 109–127 (1983).
15. *McEwen B. S., Biegon A., Davis P. G., Krey L. C., Luine V. N., McGinnis M. Y., Paden C. M., Parsons B., Rainbow T. C.* Steroid Hormones: Humoral Signals Which Alter Brain Cell Properties and Functions. Rec Progr. Horm. Res., **38**, 41–92 (1982).
16. *Neill J. D.* Neuroendocrine Regulation of Prolactin Secretion. Frontiers in Neuroendocrinology., **6**, 129–155 (1980).
17. *Pohl C. R., Knobil E.* The Role of the Central Nervous System in the Control of Ovarian Function in Higher Primates. Ann. Rev. Physiol., **44**, 583–593 (1982).
18. *Reiter E. O., Grumbach M. M.* Neuroendocrine Control Mechanisms and the Onset of Puberty. Ann. Rev. Physiol., **44**, 595–613 (1982).
19. *Schally A. V.* Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland (Nobel Lecture) Science., **202**, 18–28 (1978).

Глава 33

РЕПРОДУКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

В. Вутке

33.1. Половой акт

Потребность в половом сношении называется половым влечением, или *либидо*. Половой акт – единственный физиологический путь зачатия; он включает в себя *коитус* (совокупление) – введение напряженного полового члена во влагалище. Как у мужчин, так и у женщин половой акт связан с определенной последовательностью реакций.

Последовательность половых реакций у мужчин

Эрекция и эмиссия. Мысли о предстоящем половом акте в присутствии и даже в отсутствие полового партнера могут вызывать напряжение (*эрекцию*) полового члена. К такому же эффекту ведет механическое раздражение *эрогенных зон*, особенно головки полового члена. Эрекция связана с активацией парасимпатических волокон, отходящих от крестцового отдела спинного мозга, которые через срамной нерв посылают импульсы к артериолам пещеристых и губчатого тел полового члена (разд. 16.4). Эти импульсы вызывают расширение артерий и частичную блокаду венозного оттока из полового члена. В результате в обоих *пещеристых телах* повышается кровяное давление и они растягиваются кровью, благодаря чему половой член отвердевает и удлиняется. Парасимпатические импульсы также усиливают образование слизистого секрета *уретральными* и *бульбоуретральной* железами. Когда половой стимул становится особенно интенсивным, например при массаже (фрикциях) полового члена во время коитуса, активируется рефлекторный центр в нижнегрудном и верхнепоясничном отделах спинного мозга, что приводит к сокращениям семявыносящих протоков и ампул. В результате сперма транспортируется в проксимальную часть мочеиспускательного канала; эта фаза оргазма называется *эмиссией*.

Эякуляция. Наполнение спермой проксимального отдела уретры приводит к возбуждению афферентных волокон *полового нерва*, который активирует рефлекторный центр в крестцовом отделе спинного мозга, что вызывает ритмичные сокращения *седалищно-пещеристых* и *луковично-пещеристых* мышц в основании полового члена. Это так же ритмично выталкивает сперму из мочеиспускательного канала: происходит семяизвержение, или *эякуляция*. В это же время ритмично сокращаются и некоторые мышцы туловища, способствуя более глубокому введению полового члена во влагалище. Эмиссия в сочетании с эякуляцией – признак мужского **оргазма.** После него половая возбудимость мужчины резко ослабевает. Эрекция полового члена прекращается и может повториться не раньше чем через несколько минут или часов. Наступает стадия *рефрактерности*.

Все предшествующие коитусу стадии и сам он сильно зависят от уровня *тестостерона* в крови. У многих мужчин после удаления семенников (орхиэктомии) наблюдается импотенция, т. е. утрата полового влечения. Однако нередко способность к эрекции сохраняется после кастрации в течение довольно длительного времени.

Последовательность половых реакций у женщин

Либидо и оргазм. Результат полового сношения у женщин, как и у мужчин, зависит от психической и местной механической стимуляции. Половое возбуждение, как и у мужчины, может возникнуть уже от одних эротических мыслей. Интенсивность *либидо* у женщин зависит от стадии менструального цикла. Особенно сильное оно в периовуляторный период. Как и у мужчин, половое возбуждение возникает при механическом раздражении *эрогенных зон*. Эмбриологически клитор соответствует половому члену и соответственно особенно чувствителен к половым стимулам. Аналогия с мужчиной идет еще дальше: за счет рефлексов с участием *полового нерва* и крестцовых сегментов спинного мозга *клитор* и другие наружные половые органы при половом возбуждении наполняются кровью. В результате вход во влагалище сужается, половой член плотно зажимается и механически стимулируется фрикциями в процессе коитуса. Парасимпатические волокна усиливают также выделение слизи, смазывающей во влагалище половой член. Женский

оргазм аналогичен стадиям эмиссии и эякуляции у мужчин. Во время него ритмично сокращается мускулатура промежности, раскрывается шейка матки и происходят ритмичные сокращения шейки матки и маточных труб, т. е. создаются оптимальные условия для продвижения по половым путям сперматозоидов. Предполагают, что сокращения матки и труб индуцируются *окситоцином* (разд. 17.2), высвобождаемым задней долей гипофиза, но окончательные доказательства этого отсутствуют. Благодаря повышенному тонусу мышц тазового дна матка принимает более вертикальное положение, и в результате эякулят извергается в непосредственной близости от ее шейки. Когда половое возбуждение проходит, наступает фаза расслабления, во время которой от таза оттекает избыток крови. В отличие от мужчины, женщина во время полового акта может испытывать оргазм несколько раз.

Экстрагенитальные реакции. Во время оргазма у женщин и мужчин наблюдаются одни и те же экстрагенитальные реакции. В то время как генитальные оргазмические реакции находятся в основном под *парасимпатическим* контролем, экстрагенитальные указывают на повышенный *симпатический тонус*. Повышается частота сердечных сокращений, растет систолическое и диастолическое кровяное давление и расширяются зрачки. У женщин увеличивается кровоток через молочные железы и отвердевают соски.

33.2. Беременность, роды и лактация

Беременность

Оплодотворение. Нейроэндокринная регуляция функции яичников обеспечивает доступность яйцеклетки для оплодотворения и оптимальные условия беременности, если произойдет зачатие [1, 3]. На с. 829 отмечалось, что при овуляции яйцеклетка вымывается из фолликула и поступает в прилежащую к нему маточную трубу. Оплодотворение происходит именно в ней; сперматозоиды проходят туда из влагалища и матки за счет волнообразных движений своего хвоста. После оплодотворения зигота начинает быстро делиться и, еще спускаясь по маточной трубе, достигает четырехклеточной стадии.

За счет микроперистальтических движений маточной трубы **эмбрион** транспортируется в матку. Как уже отмечалось, циклические изменения эндометрия обеспечивают оптимальные условия для развития *бластоцисты*. Для сохранения беременности необходимо поддержание активности желтого тела, поскольку ее прекращение приводит к отторжению эндометрия. Ответственность за сохранность желтого тела лежит на трофобласте: на очень ранней стадии эмбриогенеза он секретирует гормон, который, подобно гипофизарному ЛГ, *стимулирует секрецию прогестерона* желтым телом. Гормон трофобласта называется **хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ)**. Под действием ХГЧ желтое тело синтезирует и секретирует количества прогестерона, достаточные, чтобы предотвратить отторжение эндометрия, которое в противном случае произойдет через 10–12 дней после овуляции. В результате действия прогестерона сужения спиральных артерий, приводящего к некрозу эндометрия, не происходит, и менструация не наступает. Именно отсутствие очередной менструации обычно служит первым видимым признаком наступившей беременности.

Имплантация и образование плаценты. Приблизительно к тому времени, когда должна была бы начаться очередная менструация, бластоциста достигает матки и находит здесь оптимальные условия для развития. Трофобласт начинает секретировать *протеолитические ферменты*, растворяющие эндометрий и обеспечивающие погружение в него бластоцисты. Этот процесс называется *имплантацией*, или *нидацией* («гнездованием»).

Протеолитические ферменты трофобласта играют главную роль в патофизиологии **внематочной беременности.** Воспаление придатков матки нередко приводит к образованию рубцов на маточных трубах. Рубцовая ткань может сузить их просвет. Мелкий подвижный сперматозоид еще способен пройти по такому каналу и оплодотворить яйцеклетку, но более крупному многоклеточному образованию спуститься в матку через суженный участок уже не удастся. Трофобласт оставшейся в трубе бластоцисты высвобождает протеолитические ферменты, и та с их помощью имплантируется. Поскольку условия здесь далеки от оптимальных для беременности, трофобласт гипотрофируется, поэтому один из признаков внематочной беременности – субнормальный уровень ХГЧ в крови и моче матери. Такое состояние чревато трагическими последствиями, если ферменты растворят стенку маточной трубы и бластоциста выйдет в брюшную полость, где она может вызвать сильное раздражение брюшины («острый живот»). Более того, может пострадать один из многочисленных околоматочных кровеносных сосудов, что приведет к опасному для жизни кровотечению.

Имплантировавшаяся бластоциста находит в эндометрии оптимальную питательную среду. В физиологических условиях трофобласт развивается в *синцитиотрофобласт*, который в конечном счете превращается в *фетоплацентарную систему*. В течение первых 8–10 недель беременности хорион продуцирует большие количества *ХГЧ*, все сильнее стимулируя желтое тело, которое в ответ повышает секрецию прогестерона.

Функции плаценты. Основная роль плаценты – обеспечение *обмена веществами между кровью матери и плода*, т.е. питание последнего и удаление конечных продуктов его метаболизма. Этот обмен осуществляется через тонкий слой клеток, отделяющий пространство между ворсинками хориона от их капилляров и известный как **плацентарный барьер.** В капиллярную кровь ворсинок поступают O_2 и питательные вещества, а из нее в материнскую выделяются экскреты плода. Плацентарный барьер проницаем также для электролитов, антител (например, IgG) и вирусов (например, краснухи и кори). Теперь установлено, что через него проходят также некоторые лекарственные препараты (например, седативные средства и барбитураты) и алкоголь, которые могут повредить плоду. К восьмой–десятой неделе беременности плацента уже хорошо развита и начинает *секретировать прогестерон.* С этого времени беременность перестает зависеть от желтого тела и не прерывается даже после удаления яичников.

Образование плодом гормонов. На третьем месяце беременности надпочечники плода уже хорошо развиты и начинают секретировать большие количества *дегидроэпиандростерон-сульфата* (ДГЭАС) – стероида со слабым андрогенным действием. Пока не совсем ясно, почему на этой ранней стадии надпочечники так крупны и активны [1, 2]. В плаценте ДГЭАС превращается в *эстриол*, который поступает в кровеносную систему матери и выводится с мочой. Многочисленные исследования нормальной беременности показали, что с 10-й по 40-ю недели беременности уровень эстриола в крови матери непрерывно повышается, и были установлены его *нормальные пределы.* Эта норма имеет большое диагностическое значение для гинеколога, поскольку позволяет судить о *состоянии фетоплацентарной системы.* Если с плодом что-то «не так», функция его надпочечников нарушается и в плаценте образуется меньше эстриола из его предшественников, включая ДГЭАС (см. также разд. 17.5). Если же возникают аномалии плаценты, она не может превращать достаточные количества ДГЭАС плода в эстриол. В обоих случаях концентрация последнего в крови матери падает. Поскольку эстриол выводится с мочой, можно контролировать течение беременности эндокринологически, измеряя его содержание в моче, собранной за 24 ч.

Плацента секретирует еще один гормон – **плацентарный лактоген человека (ПЛЧ).** У него такое же действие, как у соматотропина, поэтому некоторые авторы называют его хорионическим соматомаммотропином человека. Относительно его значения для организма плода и/или матери пока известно очень мало. По всей видимости, он стимулирует рост плода, а согласно некоторым данным, также синтез инсулиноподобных ростовых факторов (соматомедины; см. разд. 17.3).

Подготовка к лактации. Под влиянием повышающейся концентрации эстриола в крови матери ее гипофиз начинает секретировать *пролактин.* В амниотической жидкости его уровень также очень высок. ПЛЧ и пролактин подготавливают молочные железы матери к предстоящей лактации. Пока не совсем понятно, почему высокий уровень этих гормонов не вызывают ее уже во время беременности; вероятно, очень высокая концентрация эстрогенов в крови оказывает прямое подавляющее (а следовательно, антагонистическое пролактину) действие на молочные железы.

Продолжительность беременности рассчитывают, исходя из длительности нормального менструального цикла, т.е. 28 дней. В *среднем* беременность охватывает 10 таких циклов: 280 дней, или 40 недель.

Роды

Стимуляция родов. Основные гормональные аспекты родов уже рассматривались в связи с гормоном задней доли гипофиза окситоцином (разд. 17.2). При обсуждении этого вопроса важно иметь в виду, что по ходу беременности в материнской крови непрерывно растет уровень эстрогенов и прогестерона. **Эстрогены** *повышают чувствительность матки к окситоцину*, возбуждающему ее сокращения, а высокая концентрация прогестерона препятствует этому действию. Как правило, точно через 40 недель (280 дней) беременности достигшая максимальных размеров матка с почти раскрытой шейкой становится чрезвычайно чувствительной к окситоцину. Пока еще не ясно, почему *роды*, т.е. ее сокращения, выталкивающие плод, начинаются именно в этот момент. Возможно, уровень прогестерона в крови падает или образуется какое-то вещество, блокирующее его действие. Под влиянием *простагландинов* и других, пока не идентифицированных, веществ происходит расслабление и постепенное расширение шейки матки.

Изгнание плода. Наконец, из задней доли гипофиза выделяется количество окситоцина, достаточное для индукции *сокращений миометрия.* Они концентрически сдавливают амниотический мешок, который вместе с головкой плода проталкивается в шейку матки, растягивая ее до самого низа таза. При этом сильно стимулируются многочисленные механорецепторы шейки матки и влагалища. Их раздражение передается в ЦНС (см. рефлекс Фергюсона, разд. 17.2), где полученная информация доходит до клеток, вырабатывающих окситоцин,

и в результате их синхронной активации в кровь выбрасываются крупные порции окситоцина (разд. 17.2), вызывающего новые сокращения миометрия. Таким образом родовая деятельность поддерживается вплоть до полного изгнания плода и плаценты из материнского организма. Вероятно, в завершении беременности участвуют и другие гормоны диффузного происхождения, а также пептидный гормон релаксин.

Лактация

Стимуляция лактации и выделение молока. После выхода плаценты концентрация прогестерона и эстрогенов в материнской крови быстро падает, так как клеток, секретирующих эти гормоны, в организме не остается. В то же время высокий *уровень пролактина* не снижается, и теперь после прекращения антагонистического действия эстрогенов он может стимулировать синтез молока в молочных железах. Начинается процесс *лактации*. Когда новорожденного прикладывают к груди, он начинает сосать сосок, обильно снабженный механорецепторами. Они посылают сигналы нейронам гипоталамуса, регулирующим секрецию окситоцина и пролактина, запуская *рефлекс молокоотделения* (разд. 17.2).

Поддержание лактации. Когда сигнал о механическом раздражении соска достигает нейронов, регулирующих секрецию пролактина, они, вероятно, *тормозят выделение дофамина* в кровь портальных сосудов гипофиза. Так как его лактотрофные (секретирующие пролактин) клетки легко угнетаются дофамином, ослабление его секреции гипоталамусом приводит к снятию торможения и *повышению секреции пролактина* [4, 5]. Вероятно, сосательные стимулы вызывают также высвобождение одного или нескольких *пролактолиберинов*, химическая природа которых пока неизвестна. В любом случае сосание повышает в материнской крови содержание пролактина, который поддерживает лактацию. На высокий уровень пролактина реагируют чувствительные к нему гипоталамические нейроны, ускоряющие высвобождение дофамина. Этот *принцип саморегуляции* обсуждается в разделе, посвященном пролактину (разд. 17.3).

Послеродовая аменорея. Как было показано на рис. 17.11, усиленное выделение дофамина в гипоталамусе не только угнетает секрецию пролактина гипофизом, но и оказывает *прямое или опосредованное действие на клетки гипоталамуса, продуцирующие гонадолиберин*. Высокий уровень пролактина снижает активность этих нейронов, гонадолиберин начинает поступать в гипофиз в меньших количествах, и, что еще важнее, не в импульсном режиме. В результате не созревают фолликулы и *отсутствует менструальный цикл*. Этот механизм лежит в основе послеродовой аменореи, называемой у животных лактационным анэструсом (см. разд. 17.3).

33.3. Литература

Учебники и руководства

1. *Martini L., James V. H. T.* The Endocrinology of Pregnancy and Parturition. Exp. Endocrinology, Vol. 3, Academic Press, New York, 193.
2. *Wilson J. D., Foster D.-W.* William's Textbook of Endocrinology, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1985.
3. *Yen S. S. C., Jaffe R. B.* Reproductive Endocrinology. Saunders, Philadelphia, 1986.

Оригинальные статьи и обзоры

4. *Leong D. A., Frawley L. S., Neill D. J.* Neuroendocrine Control of Prolactin Secretiom. Ann. Rev. Physiol., **45**, 109–127 (1983).
5. *Neill J. D.* Neuroendocrine Regulation of Prolactin Secretion. Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 6, 129–155, Raven Press, New York, 1980.

Глава 34

СТАРЕНИЕ И СТАРОСТЬ

Р. Цан

34.1. Основные черты процесса биологического старения

Старение и продолжительность жизни

Определение понятия «биологическая старость». Термин «старость», когда он используется для обозначения поздней стадии жизни, указывает на состояние, при котором происходит снижение психической и физической адаптации организма, свойственное преклонному возрасту. В этом строгом смысле он применим только к человеку, высшим приматам и другим общественным млекопитающим. Старение начинается примерно в среднем возрасте, одновременно со снижением репродуктивной способности и продолжается до самой смерти организма.

Продолжительность жизни. На протяжении всей истории человечества существовали старики; фактически некоторые люди всегда доживали до самого преклонного возраста, достижимого в настоящее время. Однако с увеличением средней продолжительности жизни доля пожилых людей в популяции постоянно возрастает. В 1980 г. *средняя продолжительность жизни* составляла 913 мес (76,1 лет) для женщин и 832 мес (69,5 лет) для мужчин [16]. На рис. 34.1 приведена так называемая половозрастная пирамида популяции постоянных жителей Германии. Отклонение от характерной треугольной формы [8] – результат войн и кризисов (что отмечено на рисунке), а также недавнего формирования субпопуляции рабочих-иммигрантов с особым половозрастным составом.

Изучение ископаемых останков людей каменного века показывает, что средняя продолжительность жизни в то время составляла 20 лет. В средние века она увеличилась до 30 лет, в 1880 г. – до 36 лет, около 1900 г. составляла еще только 46 лет, но начиная с этого времени постоянно росла, если не считать периодов войн и послевоенных лет.

Различия в продолжительности жизни двух полов **раньше** объясняли главным образом более высокими профессиональными нагрузками у мужчин. В настоящее время признают также определенную роль неодинакового отношения к курению. То, что мужчины курят больше, увеличивает их риск преждевременной смерти от заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Эта гипотеза подтверждается одинаковой продолжительностью

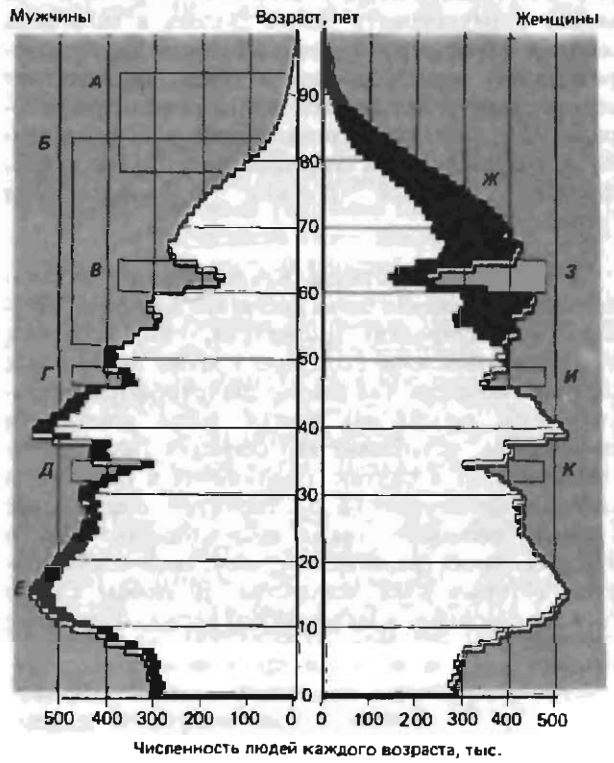

Рис. 34.1. Половозрастная пирамида в популяции постоянных жителей Германии на 31 декабря 1979 г. *А*. Потери в Первой мировой войне. *Б*. Потери во Второй мировой войне. *В*. Снижение рождаемости во время Первой мировой войны. *Г*. Снижение рождаемости в период депрессии (около 1932 г.). *Д*. Снижение рождаемости в конце Второй мировой войны. *Е*. Больше мужчин, чем женщин. *Ж*. Больше женщин, чем мужчин. *З*. Снижение рождаемости во время Первой мировой войны. *И*. Снижение рождаемости в период депрессии (около 1932 г.). *К*. Снижение рождаемости в конце Второй мировой войны [16]

жизни мужчин и женщин среди членов религиозных сект, отвергающих курение [11].

Максимальная продолжительность человеческой жизни, составляющая около *115 лет*, достигается очень редко. Более ранняя смерть большинства людей обусловлена различными эндогенными и экзогенными факторами, включая *наследственность, несчастные случаи* и *заболевания*. У людей, чьи родители дожили до очень преклонного возраста, больше шансов на долголетие.

Процесс старения

В то время как старость – это состояние, свойственное поздним годам жизни, *биологический процесс старения* начинается с момента рождения и необратимо продолжается в течение всей жизни. В первую очередь взросление сопровождается увеличением общей физической и психической работоспособности. После достижения ее определенного уровня новые нагрузки могут переноситься только за счет отказа от других. Со временем общая работоспособность начинает снижаться, и этот процесс продолжается до самой смерти.

Старение обычно рассматривали как постепенное замещение нормальных физиологических функций патологическими процессами. Но с развитием современной геронтологии становится все яснее, что речь идет скорее о *многофакторном биологическом процессе*, который в различной степени модифицируется патологическими факторами.

Теории старения. Единого мнения о механизмах, участвующих в процессе старения, не существует, и теорий здесь множество [2]. В большинстве случаев их можно разделить на:

– *негенетические (эпигенетические)*, согласно которым причина старения – это структурные изменения клеток и тканей, и

– *генетические* [4], связывающие старение с изменениями в передаче и экспрессии генетической информации.

Теории, относящиеся к той или другой группе, часто приходят разными логическими путями к очень сходным заключениям.

Более ранние, негенетические, концепции видят причину старения в *изнашивании* отдельных частей организма [5, 10, 15], накоплении в нем *токсинов* [1], а также в *изменении степени гидратации* и *сольватации макромолекул* [20], которое снижает механическую прочность тканей и нарушает различные клеточные функции. Позднее стали обращать внимание на *генетические факторы*: выяснилось, что в процессы старения всегда вовлечены клеточные системы передачи и экспрессии наследственной информации, заключенной в ДНК. Однако до сих пор неясно, сами ли по себе изменения ДНК вызывают старение или это просто его побочный эффект.

Изменения нуклеотидов и белков как причина старения. Согласно теории, предложенной Силардом [18], старение – результат *радиационных повреждений хромосом:* накапливаясь, они в конечном счете вызывают смерть. Эта теория в ее различных модификациях вызвала обоснованные возражения [17]. Радиация – только один из факторов, повреждающих наследственный аппарат клетки; многие другие воздействия (в том числе курение), в большинстве случаев гораздо более слабые в энергетическом отношении, тоже способны нарушать работу генетических механизмов в течение всей жизни человека.

Это учитывается предложенной Оргелом **теорией накопления ошибок** [12, 13], увязывающей воедино генетические и негенетические причины старения. Согласно данной концепции, различного рода повреждающие воздействия изменяют молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), что приводит к *синтезу «неправильных» белков*. Если последние сами по себе служат звеном запрограммированной цепи биосинтеза (например, в случае ДНК-зависимой РНК-полимеразы), первоначальная ошибка распространяется. Измененные белки индуцируют синтез других «неправильных» рибонуклеиновых кислот. Теоретически, когда превышен критический уровень ошибок, процесс развивается лавинообразно. Однако эксперименты показали, что такая ситуация предотвращается механизмами «самоингибирования», поэтому теория потребовала пересмотра. В своем новом варианте она предполагает установление некоторого равновесного уровня синтеза «неправильных» макромолекул.

Модификации белков, сопровождающие процесс старения, впоследствии были изучены более подробно и обнаружилось, что с возрастом *удельная активность определенных ферментов значительно снижается* [7] в результате изменения их структуры. В пожилом возрасте для достижения необходимого каталитического эффекта клетки должны синтезировать больше молекул ферментов. Однако значение этого факта применительно к процессам старения ограничено, поскольку некоторые группы ферментов с возрастом не претерпевают изменений, а другие даже увеличивают свою удельную активность. Более того, не удалось выделить модифицированные белки в чистом виде или синтезировать их.

В целом можно сказать, что старение – это скорее всего многофакторный клеточный феномен, важный элемент которого – изменения генетического аппарата.

Таблица 34.1. Основные причины смерти (по убыванию частоты встречаемости) для различных возрастных групп в десяти промышленно развитых странах мира (ВОЗ, 1974)

Место среди причин	Возрастная группа, лет 0–4	5–14	15–44	45–64	65 и более
1	Несчастные случаи	Несчастные случаи	Несчастные случаи	Рак	Болезни сердца
2	Врожденные нарушения	Рак	Рак	Болезни сердца	Инсульт
3	Рак	Врожденные нарушения	Болезни сердца	Инсульт	Рак
4	Пневмония	Пневмония	Самоубийство	Несчастные случаи	Пневмония
5	Кишечные инфекции	Болезни сердца	Инсульт	Инфекции дыхательных путей	Хронические инфекции дыхательных путей

34.2. Возрастные функциональные изменения

По мере взросления человека его органы подвергаются определенным изменениям, ни одно из которых не относится к летальным. Однако в пожилом возрасте вероятность патологического развития возрастает. Как показывают данные табл. 34.1, основные причины смерти в этот период жизни – болезни сердца, инсульт и злокачественные опухоли. Сам по себе процесс старения никогда не приводит к смерти; она наступает в результате *болезней пожилого возраста* [3, 6, 14].

Кровь. Возрастные изменения здесь в первую очередь затрагивают систему образования форменных элементов. У молодых людей общий объем активного костного мозга составляет 1500 мл. К предстарческому возрасту (40–60 лет) значительная доля его замещается жиром и соединительной тканью, и у более пожилых людей этот процесс продолжается. Плотность клеточной популяции в костном мозгу грудины 70-летнего человека вдвое ниже, чем у молодого. Это в большей степени сказывается на *эритропоэзе* (разд. 18.3), чем на *лейкопоэзе* (разд. 18.4). Соответственно по мере старения снижаются количество эритроцитов, общий гемоглобин и гематокрит. Однако время жизни эритроцитов практически остается прежним. О метаболических изменениях говорит уменьшение содержания АТФ и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

После 40 лет среди лейкоцитов на 25% падает количество лимфоцитов, особенно группы Т (разд. 18.7). *Снижение иммунологической компетентности* в пожилом возрасте может быть дополнительно обусловлено дегенерацией тимуса [9].

Сердце. У здоровых пожилых людей соотношение между массами сердца и всего тела не меняется, однако масса мышечных волокон уменьшается и они частично замещаются соединительной тканью. В них наблюдаются характерные дегенеративные изменения с отложением *липофусцина* вблизи клеточных ядер. С возрастом утолщается эндокард. Основное среди клинически значимых морфологических изменений сердца у людей старше 70 лет – *коронарный атеросклероз*. Он может привести к недостаточному кровоснабжению миокарда.

Функциональные нарушения сердечных сокращений часто вызываются изменениями проводящей системы сердца, частично замещаемой коллагеном. В результате в большей или меньшей степени *блокируется передача возбуждения*. Изменение проницаемости клеточных мембран для участвующих в этом процессе ионов может привести к образованию в проводящей системе сердца *эктопических очагов возбуждения*, нарушающих сердечный ритм (разд. 19.2, 19.3). Такие функциональные изменения, заметные по ЭКГ, встречаются у 50% пожилых людей.

Сосудистая система. Хорошо известны возрастные изменения артерий, однако о том, что происходит с венами и лимфатическими сосудами, мы знаем относительно мало. Основной признак стареющих артерий – постепенное *снижение упругости*. Эластические волокна и гладкая мускулатура все в большей степени замещаются коллагеном. Атеросклеротические изменения стенок сосудов, считающиеся патологией, объясняют как генетическими факторами, так и характером питания и другими особенностями образа жизни. Эти изменения – основа многих заболеваний пожилого возраста, например инсультов, тромбозов и эмболий.

Часто полагают, что потеря стенками артерий

упругости служит причиной статистического *повышения кровяного давления* с возрастом (разд. 20.11). Однако примерно у 30% людей этого не наблюдается, поэтому некоторые эпидемиологи считают артериальную гипертонию не частью нормального процесса старения, а скорее артефактом, обусловленным включением в статистический анализ ее асимптоматических случаев.

Органы дыхания. Даже у здоровых некурящих людей дыхательная система претерпевает с возрастом характерные изменения. Размер альвеол увеличивается в несколько раз, некоторые перегородки между ними исчезают. Уменьшается количество легочных капилляров и эластических волокон.

Эти морфологические изменения в известной степени ограничивают функцию легких. Снижение упругости легочной паренхимы и увеличение жесткости грудной клетки приводят к *уменьшению жизненной емкости* и *растяжимости легких* (разд. 21.3). Поскольку напряжение, обеспечиваемое эластическими волокнами, необходимо для расширения самых узких бронхиол, потеря этих волокон сопровождается *увеличением сопротивления воздухоносных путей* (разд. 21.3). В той же самой степени уменьшается объем форсированного выдоха (разд. 21.3). Постепенно повышенное сопротивление воздухоносных путей приводит к увеличению *функциональной остаточной емкости легких* (разд. 21.2). И наконец, из-за уменьшения дыхательной поверхности *снижается диффузионная способность* легких (разд. 21.5).

Желудочно-кишечный тракт. Начиная со среднего возраста, учащаются нарушения *перистальтики* пищевода из-за возникновения вместо координированных перистальтических волн аномальных сокращений, не проталкивающих пищу в желудок. После 60 лет постепенная *атрофия слизистой желудка* может в конечном счете привести к атрофическому гастриту. Масса тонкого кишечника уменьшается, и регенерация его слизистой оболочки замедляется. В результате *снижается реабсорбция* некоторых веществ. К характерным возрастным изменениям толстого кишечника относятся гипертрофия мышечной пластинки слизистой оболочки (muscularis mucosae) и атрофия собственно мышечного слоя (muscularis propria). Пожилые люди часто страдают от *запоров*, однако их можно предотвратить употреблением продуктов, богатых грубыми растительными волокнами, и физической активностью. В глубокой старости возрастает тенденция к недостаточности сфинктерных мышц.

Печень. Печень, важнейшая железа в организме человека, тоже четко изменяется с возрастом. После сорока лет ее масса и объем протекающей через нее крови уменьшаются. Явно снижается *активность* некоторых *ферментов* и нарушаются процессы их *индукции*. Вследствие этого в старости *многие лекарственные препараты разрушаются печенью медленнее*. Учитывая возрастные изменения фармакокинетики, при назначении пожилым людям лекарственных средств необходимо соблюдать осторожность.

Почки. Постепенные структурные и функциональные изменения почек по мере старения основаны на *уменьшении числа нефронов*. После семидесяти лет их остается лишь около 70% первоначального количества. Хотя такие потери частично компенсируются увеличением размеров оставшихся нефронов, общая масса почек уменьшается, и соответственно снижается *скорость клубочковой фильтрации* (с. 789).

Кожа. Изменения кожи – наиболее очевидный признак старения. Именно здесь влияние факторов окружающей среды на генетические структуры сказывается четче всего. На участках кожи, подвергающихся воздействию солнца, появляются клоны мутантных клеток в виде пигментных пятен (*дерматогелиоз*). Помимо возникновения такой неоднородной пигментации, наблюдаются пролиферативные изменения – морщинистость, дряблость, сухость кожи и т. д. *Волосы* утрачивают пигмент (седеют) и редеют. Часто на голове они выпадают и замещаются тонким пушком с образованием проплешины.

Репродуктивные органы. Мнения относительно *половых функций* в пожилом возрасте весьма разнообразны, отчасти из-за трудностей сбора информации. Однако есть данные об отсутствии биологического предела сексуальных интереса и компетенции как у женщин, так и у мужчин, хотя половая активность с возрастом снижается. Решающую роль здесь, по-видимому, играют индивидуальные особенности жизни и гормональный статус.

У мужчин по не вполне ясным причинам после 55–60 лет часто наблюдается *увеличение предстательной железы* (*аденома простаты*). Это результат доброкачественного разрастания парауретральных желез, оттесняющих собственно простатическую ткань наружу. Увеличившиеся железы сдавливают мочеиспускательный канал, что затрудняет мочеиспускание.

У женщин основное изменение половой функции – *климакс*, наступающий в возрасте около 50 лет, когда прекращается активность гонад. Первый его признак – слабые и нерегулярные менструации; затем прекращаются овуляция и образование желтого тела. Поскольку концентрации эстрогенов и прогестерона в крови падают, в течение нескольких

лет существенно усиливается образование ФСГ и в меньшей степени – ЛГ (с. 825). *Менопауза* – это время наступления последней менструации. К неприятным ощущениям, связанным с климаксом, относятся «приливы» (обусловленные нестабильностью сосудистого тонуса), внезапное потоотделение, спутанность сознания и депрессивные настроения. Патологические возрастные изменения у женщин включают развитие опухолей (миомы) матки, атрофию вульвы, влагалища и мочеиспускательного канала.

Центральная нервная система. Вероятно, наиболее значительные субъективные и объективные изменения, происходящие в организме человека по мере старения, затрагивают работу его головного мозга. У здоровых пожилых людей *интенсивность мозгового кровообращения* снижается весьма незначительно и чувствительность мозга к CO_2 (разд. 23.3) полностью сохраняется. Существенное уменьшение кровоснабжения мозга, статистически свойственное людям старше 50 лет, как правило, является следствием атеросклероза и может считаться патологией. Дополнительную опасность в этом случае составляет возможность *инсульта* (апоплексического удара) в результате кровоизлияния в мозг или церебрального инфаркта.

Вопреки широко распространенному мнению, *интеллектуальные способности* в пожилом возрасте снижаются не всегда. Однако здесь велика индивидуальная изменчивость, один из основных факторов которой – уровень мозгового кровоснабжения. Неспокойный сон, пониженная двигательная активность, затрудненная концентрация внимания, ослабление эмоциональных реакций и сенсорного восприятия, нарушение эндокринных функций – все это связывают с возрастными *изменениями уровня нейромедиаторов*. На электроэнцефалограмме (разд. 6.2) у пожилых людей возрастает относительная встречаемость низкочастотных волн.

Содержание ДНК в мозгу по мере старения, как правило, не изменяется, однако ее *повреждения* становятся более многочисленными, возможно, из-за замедления репарационных процессов. Иногда наблюдается гиперплоидия. Снижаются скорость метилирования ДНК и гистонов и метаболическая активность гистонов, связанных с хроматином. Кроме того, замедляется фосфорилирование макромолекул и, следовательно, активность генетического аппарата. Изменение, наиболее явно коррелирующее с пожилым возрастом, – усиление синтеза липофусцина.

Сенсорные органы. С возрастом ухудшается **слух.** Постепенно уменьшается способность воспринимать звуки высокой частоты (*старческая тугоухость*, разд. 12.2) и затрудняется понимание речи, возможно, из-за того, что меняются частотные характеристики слухового нерва (разд. 12.2). К причинам такого ухудшения относятся увеличение жесткости базилярной мембраны, атрофия кортиева органа и метаболическая недостаточность, обусловленная дегенерацией сосудистой полоски. Постепенное *отмирание нейронов* снижает способность обрабатывать звуковую информацию.

По мере старения различным образом ухудшается **зрение.** Поскольку упругость хрусталика снижается, диапазон аккомодации у людей старше 55 лет сокращается до менее двух диоптрий (*пресбиопия*, разд. 11.2). Кроме того, у хрусталика ухудшается прозрачность, и при патологических состояниях (*катаракта*) он мутнеет. Изменения липидов роговицы могут привести к развитию старческой дуги (беловатому помутнению у ее края). Иногда изменения шлеммова канала нарушают циркуляцию водянистой влаги глаза. У *сетчатки* велика вероятность испытать с возрастом фототоксические воздействия. У людей старше 75 лет постепенно дегенерирует пигментный эпителий, гиалинизируется оболочка Бруха и, наконец, в очень глубокой старости – образуются новые сосуды. Эти структурные изменения сопровождаются *снижением остроты видения удаленных объектов*, поэтому визус (острота зрения, измеренная с помощью кольца Ландольта) падает у 80-летних примерно до 0,6, а у 85-летних до 0,3.

Соматовисцеральная чувствительность ухудшается у очень пожилых людей за счет постепенной утраты (до 30% в возрасте 90 лет) *телец Пачини* и *Мейсснера* (разд. 9.2).

Питание в старости. Что касается потребности людей старше 50 лет в пище, следует учитывать следующее [19]:

– *энергетические потребности организма снижаются*;

– *увеличивается потребность в белках*: необходимо ежедневно получать на 1 кг массы тела 1,2–1,5 г высококачественных белков, содержащих незаменимые аминокислоты;

– рекомендуется включать в рацион жиры с *полиненасыщенными жирными кислотами*;

– весовую долю *углеводов* в пище необходимо *уменьшить до 40%*; следует избегать моно- и дисахаридов;

– несмотря на то, что абсолютная *потребность в витаминах* почти не изменяется, при общем сокращении рациона может легко развиться авитаминоз, который нужно предупреждать соответствующим подбором пищи или дополнительным их приемом;

– необходимо *адекватное поступление* Ca^{2+} (например, за счет большого количества молока и молочных продуктов), чтобы предотвратить развитие остеопороза.

34.3. Литература

1. *Barbour H. G., Hammelt F. S.* Heavy water and longevity, Science, **96**, 538–540 (1939).
2. *Bürger M.* Altern und Krankheit. Leipzig, Thieme, 1960.
3. *Cape R. D. T., Coe R. M., Rossman I.* Fundamentals of Geriatric Medicine, New York: Raven Press, 1985.
4. *Curtis H. J.* Das Altern. Die biologischen Vorgänge. Jura, Fischer, 1968.
5. *Darwin C.* quoted from *Bürger M.* Altern und Krankheit, Leipzig, Thieme, 1960.
6. *Finch C. E., Hayflick L.* Handbook of the Biology of Aging, New York, Van Nostrand Reinhold Cop., 1985.
7. *Gershon H., Gershon D.* Detection of inactive enzyme molecules in aging of organisms, Nature, **227**, 1214–1217 (1970).
8. *Gompertz B.* On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies. Phil. Trans. Roy. Soc., London, **1825**, 513–585.
9. *Makinodan T.* Immunity and Aging. In: *Finch C. E.*, and *Hayflick L.* (eds.). The Biology of Aging, New York, Van Nostrand Reinhold Co., 1977.
10. *Medawar P. B.* The uniqueness of the individual, London, Methuen, 1957.
11. *Miller G. H., Gerstein D. R.* The Life Expectancy of Non-smoking Men and Women. Public Health Report, **98**, 343–349 (1983).
12. *Orgel L. E.* The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. Proc. Nat. Acad. Sc. USA, **49**, 517–521 (1963).
13. *Orgel L. E.* The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging: A correction. Proc. Nat. Acad. Sc. USA, **67**, 1476 (1970).
14. *Platt D.* Geriatrics. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, Vol. **1**, 1982, Vol. **2**, 1983, Vol. **3**, 1984.
15. *Selye H.* The Future for Aging Research. In: *Shock N. W.* (ed.). Perspectives in Experimental Gerontology, Springfield (Ill), Thomas Publ., 1966.
16. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1981 für die Bundesrepublik Deutschland, Stuttgart, Mainz, Kohlhammer, 1981.
17. *Strehler B. L.* Time, Cells and Aging. New York, Academic Press, 1977.
18. *Szilard L.* On the nature of the aging process, Proc. Nat. Acad. Sc. USA, **45**, 30–42 (1959).
19. *Thews G., Mutschler E., Vaupel P.* Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Stuttgart, Wissenschaft. Verl. Ges., 1982, p. 326.
20. *Verzar F.* Experimentelle Gerontologie, Stuttgart, Enke Verlag, 1965.

Часть X
ПРИЛОЖЕНИЕ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЕДИНИЦЫ

Г. Тевс

Международная система единиц. В последние годы различные международные общества и организации рекомендовали введение новой системы стандартизованных физических и химических единиц в физиологии, равно как и в других естественных науках. Многие страны последовали этим рекомендациям, законодательно потребовав ее соблюдения. Эта *Международная система единиц* (*СИ* = *SI* от фр. *Système International d'Unités*) основана на семи единицах, перечисленных в табл. П. 1.

Они определяются следующим образом.

Метр (м) – длина, равная 1 650 763,73 длины волны излучения, соответствующего переходу между уровнями $2p_{10}$ и $5d_5$ атома криптона-86, в вакууме.

Килограмм (кг) – масса, соответствующая условному международному эталону.

Таблица П.1. Наименования и обозначения основных единиц системы СИ

Величина	Наименование	Обозначение
Длина	метр	м
Масса	килограмм	кг
Время	секунда	с
Электрический ток	ампер	А
Термодинамическая температура	кельвин	К
Сила света	кандела	кд
Количество вещества	моль	моль

Секунда (с) – длительность 9 192 631 770 периодов излучения, соответствующего переходу между двумя сверхтонкими уровнями основного состояния атома цезия-133.

Таблица П.2. Наименования и обозначения некоторых производных единиц системы СИ

Величина	Наименование	Обозначение	Определение
1	2	3	4
Частота	герц	Гц	$с^{-1}$
Сила	ньютон	Н	$м \cdot кг \cdot с^{-2}$
Давление	паскаль	Па	$м^{-1} \cdot кг \cdot с^{-1}$ ($Н \cdot м^{-2}$)
Энергия	джоуль	Дж	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-2}$ ($Н \cdot м$)
Мощность	ватт	Вт	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-3}$ ($Дж \cdot с^{-1}$)
Электрический заряд	кулон	Кл	$с \cdot А$
Разность электрических потенциалов	вольт	В	$м^2 \cdot кд \cdot с^{-3} \cdot А^{-1}$ ($Вт \cdot А^{-1}$)
Электрическое сопротивление	ом	Ом	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-3} \cdot А^{-2}$ ($В \cdot А^{-1}$)
Электрическая проводимость	сименс	См	$м^2 \cdot кг^{-1} \cdot с^3 \cdot А^2$ ($Ом^{-1}$)
Электрическая емкость	фарад	Ф	$м^{-2} \cdot кг^{-1} \cdot с^4 \cdot А^2$ ($Кл \cdot В^{-1}$)
Магнитный поток	вебер	Вб	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-2} \cdot А^{-1}$ ($В \cdot с$)
Плотность магнитного потока	тесла	Т	$кг \cdot с^{-2} \cdot А^{-1}$ ($Вб \cdot м^{-2}$)
Индуктивность (магнитная проводимость)	генри	Г	$м^2 \cdot кг \cdot с^{-2} \cdot А^{-2}$ ($В \cdot с \cdot А^{-1}$)
Световой поток	люмен	лм	$кд \cdot ср$ [1]
Освещенность	люкс	лк	$кд \cdot ср \cdot м^{-2}$ ($лм \cdot м^{-2}$)
Активность радиоактивного вещества	беккерель	Бк	$с^{-1}$

[1] ср (стерадиан) – единица телесного угла в системе СИ.

Ампер (А) – сила постоянного тока, который при прохождении по двум прямым параллельным проводникам бесконечной длины с ничтожно малой площадью сечения, находящимся в вакууме на расстоянии 1 м один от другого, вызывает между ними взаимодействие силой $2 \cdot 10^{-7}$ Н на 1 м длины.

Кельвин (К) – единица термодинамической температуры, равная 1/273,16 доле термодинамической температуры тройной точки воды.

Кандела (кд) – сила света, испускаемого в данном направлении источником монохроматического излучения частотой 540×10^{12} Гц и мощностью (в данном направлении) 1/683 Вт на стерадиан.

Моль – количество вещества, содержащее столько же его неделимых частиц, сколько атомов в 0,012 кг углерода-12.

Все прочие единицы можно вывести из этих основных. Некоторые из них приведены в табл. П. 2.

Численные значения единиц из табл. П. 1 и П. 2 часто содержат множители, равные десяти в той или иной степени. Для упрощения записи некоторые наиболее употребительные из таких множителей обозначаются особыми приставками (табл. П. 3) к наименованиям соответствующих единиц.

Традиционные единицы, приведенные в табл. П. 4, можно использовать наряду с единицами системы СИ.

Таблица П.3. Приставки и обозначения часто используемых множителей, соответствующих десяти в различной степени

Множитель	Приставка	Обозначение	Множитель	Приставка	Обозначение
10^{-1}	деци-	д	10	дека-	да
10^{-2}	санти-	с	10^{2}	гекто-	г
10^{-3}	милли-	м	10^{3}	кило-	к
10^{-6}	микро-	мк	10^{6}	мега-	М
10^{-9}	нано-	н	10^{9}	гига-	Г
10^{-12}	пико-	п	10^{12}	тера-	Т
10^{-15}	фемто-	ф	10^{15}	пета-	П

Перевод единиц. Согласно требованиям системы СИ, концентрация – это количество вещества на единицу объема (моль/л, ммоль/л, мкмоль/л) или масса на единицу объема (г/л, мг/л). Рекомендуется использовать в случае химически однородных веществ известной молекулярной массы только *первое обозначение. Массовая концентрация* – полезная мера для смесей растворенных веществ, например «общего белка» плазмы. Традиционные единицы концентрации – г% (г/дл), мг% (мг/дл) и мэкв/л – можно перевести в единицы системы СИ с помощью табл. П. 5.

Вероятно, эта система утвердится в медицине лишь после достаточно продолжительного переходного периода. Время необходимо не только для повсеместного распространения нового оборудования, но и для перевода в новую систему традицион-

Таблица П.4. Единицы, не относящиеся к системе СИ, но допускаемые к употреблению в настоящее время

Наименование	Обозначение	Эквивалент в СИ
Грамм	г	10^{-3} кг
Литр	л	1 $дм^3$
Минута	мин	60 с
Час	ч	3,6 кс
Сутки	сут	86,4 кс
Градус Цельсия	°С	(Т – 273,16) К

Таблица П.5. Перевод традиционных единиц концентрации (г%, мг%, мэкв/л) в единицы концентрации массы (г/л) и вещества (ммоль/л или мкмоль/л) системы СИ

	1 г% =	1 г% =
Белок плазмы	10 г/л	
Гемоглобин	10 г/л	0,621 ммоль/л[1)]
	1 мг% =	**1 мэкв/л =**
Натрий	0,4350 ммоль/л	1,0 ммоль/л
Калий	0,2558 ммоль/л	1,0 ммоль/л
Кальций	0,2495 ммоль/л	0,5 ммоль/л
Магний	0,4114 ммоль/л	0,5 ммоль/л
Хлор	0,2821 ммоль/л	1,0 ммоль/л
Глюкоза	0,0555 ммоль/л	
Холестерол	0,0259 ммоль/л	
Билирубин	17,10 мкмоль/л	
Креатинин	88,40 мкмоль/л	
Мочевая кислота	59,48 мкмоль/л	

[1)] Молярная концентрация гемоглобина основана на молекулярной массе его мономера (см. разд. 22.1).

Таблица П.6. Соотношение между традиционными единицами и единицами системы СИ

Величина	Соотношение	
Сила	1 дин = 10^{-5} Н	1 Н = 10^{5} дин
	1 кгс = 9,81 Н	1 Н = 0,102 кгс
Давление	1 см вод. ст. = = 98,1 Па	1 Па = = 0,0102 см вод. ст.
	1 мм рт. ст. = = 133 Па	1 Па = = 0,0075 мм рт. ст.
	1 атм = 101 кПа	1 кПа = 0,0099 атм
	1 бар = 100 кПа	1кПа = 0,01 бар
Энергия (работа) (количество теплоты)	1 эрг = 10^{-7} Дж	1 Дж = 10^{7} эрг
	1 м·кгс = 9,81 Дж	1 Дж = 0,102 м·кгс
	1 кал = 4,19 Дж	1 Дж = 0,239 кал
Мощность	1 м·кгс/с = 9,81 Вт	1 Вт = 0,102 м·кгс/с
	1 л.с. = 736 Вт	1 Вт = 0,00136 л.с.
(тепловой поток)	1 ккал/ч = 1,16 Вт	1 Вт = 0,860 ккал/ч
(энергетический метаболизм)	1 кДж/сут = = 0,0116 Вт	1 Вт = 86,4 кДж/сут
	1 ккал/сут = = 0,0485 Вт	1 Вт = 20,6 ккал/сут
Вязкость	1 П (пуаз) = = 0,1 Па·с	1 Па·с = 10 П

ных физиологических параметров. Пока важнейшие показатели, выраженные в единицах системы СИ, не станут так же привычны для врачей, как сегодня «старые» числовые значения, судить о практическом удобстве новой системы рано. В частности, высказываются возражения по поводу замены традиционной единицы давления (мм рт. ст.) менее наглядным паскалем. С другой стороны, джоуль как единица энергии все более вытесняет привычную калорию. Чтобы помочь читателю адаптироваться к новым единицам, в этой книге они обычно используются наряду с традиционными.

В табл. П. 6 перечислены некоторые наиболее употребительные из ранее принятых единиц и коэффициенты их перевода в единицы системы СИ.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аберрация, сферическая 244
– хроматическая 244
Авиаполеты 715
Авидин 726
Автоматизм, сердце 456
Автоматические движения губ 106
Автомобильная болезнь 722
Агглютинация эритроцитов 449
Агглютинины 449
Агглютиноген 449
Агонисты 56
– частичные 56
Агранулоцитоз 430
Аграфия 158
Агрегация эритроцитов 501
Агрессивное поведение, 104, 827
Адаптация к боли 232
– к жажде 315
– к запаху 309
– к свету и темноте 254, 255
– к физическим нагрузкам 690
– лимбическая система 377
– локальная 684
– метаболическая 684
– мозжечок 110
– сенсорные системы 186, 187
– сердечно-сосудистая система 549
– слуховая система 295
– сосудистая система 552
– терморегуляторная 682
– толерантность 683
АДГ *см.* Антидиуретический гормон
Аддисоиова болезнь 40, 799
Аденилатциклаза 23, 24, 408, 412
Аденогипофиз 389, 392, 393
– гландотропные гормоны 392
– гонадотропные гормоны 392
– ингибирующие гормоны (факторы) 393, 394
– рилизинг-гормоны (факторы) 393, 394
– эффекторные гормоны 392, 393
Аденозиндифосфат (АДФ) 72, 494, 527
Аденозинмонофосфат (АМФ) 23, 24
Аденозинтрифосфат (АТФ) 10, 14, 19, 20, 23, 72–74, 82–84, 385, 494, 496, 527, 627, 628
Аденома простаты 841
Адиадохокинез 112
Адреналин 54, 55, 411
– адаптационный синдром 702
– и Na-каналы 39
– кровеносная система 537
– кровеносные сосуды 530
– концепция рецепторов 348
– метаболические эффекты 350
– общее действие 350
Адренархе 832
Адреноблокаторы 348, 349
Адреногенетический синдром 548, 824
Адренокортикотропный гормон (АКТГ) 807, 809, 815, 821, 824
–– действие на почки 390
α-Адренорецепторы 353
АДФ *см.* Аденозиндифосфат
Азинга камера 746
Акалькулия 158
Акарициды 728
Акинезия 116, 117
Акклиматизация 552, 682
– дыхание 714
– к большой высоте 713–715
– мышцы 715
– сердечно-сосудистая система 714
Аккомодация зрения 243, 244
Акральные зоны, перфузия 675
Акриламид 22
Акромегалия 395
Аксонный транспорт 20–22
АКТГ. *см.* Адренокортикотропный гормон
Актин 10, 20, 22, 69
Аксон *см. также* Аксонный транспорт
– гигантский 47
– миелинизированный 47
– немиелинизированный 47
Аксон-рефлексы 529
– тройная реакция 530
Аксонный транспорт 20–22
–– актин 22
–– антероградный 21
–– быстрый 20, 21
–– везикулы 21
–– и секреция гормонов 390
Активный транспорт 14
–– везикулы 19, 20, 21
–– органеллы 19, 21
Актомиозиновые нити 72
Акупунктура 233
Акустика 2883, 284, *См. также* Слух
– звуковое давление 283
– сила звука 283
– тон 283
Алгезиметрия 225
Алексия 158
Алкалоз 621
– влияние на транспорт O_2 613
– внутриклеточный 798
– избыток оснований (BE) 620
– метаболический 803
– нереспираторный 621, 623
– определение 621
– респираторный 621, 623, 637, 803
Алкалоиды чемерицы 536
Алкоголь 736
Алкогольная полиневропатия 22
Аллергические реакции 444, 448, 524
Аллодиния 230
Альбумин 419, 420
Альбумин-глобулиновый коэффициент 420
Альвеолы, вентиляция 592
– анализ газов 586
– гипервентиляция 588
– гиповентиляция 588
– давление водяного пара 587
– диффузия газов 589
– парциальное давление газов 587
– площадь поверхности 570
– поверхностно-активные вещества 570
– поверхностное натяжение 571
– сурфактанты 571
– функции 570, 571
Алгезиметрия 222, 225
Альдостерон 404, 405, 540, 797–799, 821, 822
– система 540, 541
– почечные клубочки 787
Альт 299
Алюминий 727
Амблиопия 268, 269
Амегакариоцитоз 431
Аменорея 397
– гипоталамическая 830
– послеродовая 837
Амигдалотомия 168
Амигдалофугальный пучок 376
Амилаза 754, 764, 775
Амилоза 775
Амилопектин 775
Аминазин 382
n-Аминогиппуровая кислота (ПАГ) 806
Аминокапроновая кислота 438
Аминокислоты, незаменимые 724
– транспорт 17
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) 114, 116–118
Аминотрофический склероз 79
Аммонов рог 376
Амнезия 163–165
АМФ *см.* Аденозинмонофосфат
Амфетамин 382
Анаболизм 653
Анаболики 704, 827, 832
Аналгезия 231, 232
Анальный сфинктер 779
Анафилактический шок 553
Анафилактическое состояние 448, 449
Анаэробный метаболизм 626, 690
Ангиоархитектоника 134
Ангиокардиография 485
Ангионевротический отек 447
Ангиотензин 540, 541

Ангиотензин I 404
Ангиотензин II 55, 396, 404, 540, 541, 787, 798
Ангиотензин-альдостероновая система 541
Ангиотензиноген 404
Андроген(ы) 403
– анаболический эффект 827
– надпочечников 403
– связывающий белок 826
Андрогенитальный синдром 403
Анемия 637
– апластическая 424
– гемолитическая 424
– гиперхромная 608
– гипохромиая 608
– железодефицитная 424, 733
– мегалобластическая 424
– микроцитарная 424
– нормохромная 608
– определение 424, 608
– пернициозная 424, 608
Анестезия 231–234
Анизоцитоз 423
Анод 42
Аноксия 637, 640
Аномалоскоп 270
Анорексия нервная 320
Аносмия 304, 309
Антагонисты конкурентные 56
Антивитамины 725, 726
Антигены 443
– взаимодействие с антителами 444
– гаптены 443
– детерминанты 440, 443
– процессинг 448
Антидепрессивные препараты 382
Антидиурез 793
Антидиуретический гормон (АДГ) (вазопрессин) 313, 314, 316, 390, 391, 540, 798
Антикоагулянты 438, 439
Антипиретики 684
Антиплазмин 437, 438
Антипорт 17, 797
Анти-D-профилактика 451
Антитромбин 437
Антитела 429, 440–443. *См. также* Иммуноглобулины
– антиген-связывающие фрагменты (Fab) 443
– блокирующие 445
– гетерологичные 445
– естественные 447
– неполные 445
– полные 445
Аорта 498
– барорецепторы 815
– давление 504, 511
– параганглии 599
– распространение пульсовой волны 509, 513
– синдром дуги аорты 548
– скорость кровотока 509–511
– стеноз 548
– эластические свойства 506, 512–514
Аортальные тельца 599
Апатит 820
Апекскардиограмма 482
Апнейзис 594
Апноэ 536, 589, 598, 602
– во сне 149
Аппендицит 357
Аппетит 319
Апраксия 158
Аргентафинные клетки 758. *См. также* Клетки
Аргининвазопрессин 684
Арефлексия 102
Аритмия сердечная 474–478
Ароматизирующие добавки 728
Артериальное давление (кровяное давление, *см.*) 499, 511, 541, 546–552
Артериальный отдел большого круга кровообращения 509–516
– пульс 482
Артериовенозная разница 493, 495, 506, 552, 555, 563, 611, 628
Артериовенозные анастомозы 521, 529
Артериолы 528, 529
– почки 786
Артерия(и) 454
– амортизирующий эффект 506
– артериовеиозные анастомозы 521, 529
– верхняя брыжеечная 772
– давление 510–512
– кровоток 509–511
– незаращение протока 560
– почечная 786
– пупочная 560
– чревная 531, 772
– эластические свойства 512–514
Артикуляция 299, 300
Архицеребеллум 111
Ассоциативная кора 129. *См. также* Кора мозга
Ассоциативное научение 159
Астигматизм, глаз 244
Аструпа метод 623
Асфиксия 589
Атаксия мозжечковая 112, 281
– походки 112
– туловища 112
Атеросклероз 19, 840
– при ожирении 737
– факторы риска 725
Атетоз 116
Атриовентрикулярный (АВ) узел 456
Атропин 244, 347, 676
Атрофия, денервационная 78
– мышц 706
АТФ *см.* Аденозинтрифосфат
АТФаза 14, 19, 74, 84
Аудиограмма 295
Аудиометрия 295–297. *См. также* Слух
Аускультативный метод 561
Аутоиммунные заболевания 447
Ауторегуляция 526, 528
– гладкая мышца 85
– коронарное кровообращение 556
– кровеносные сосуды 528
–– кишечника 557
–– печени 557
– мозговое кровообращение 556
– почечный кровоток 557
– почки 787
Ауторецепторы 388
Ауэрбахово сплетение 353, 756
Афагия 320
Афазия 156–158. *См. также* Речь
Афония 302
Афферентные связи 111
Афференты висцеральные 348
Ахалазия 756
Ацетил-КоА 407
Ацетилсалициловая кислота 684
Ацетилхолин 675, 676,
– блокирующие агенты 347
– вегетативная нервная система 347
– желудочно-кишечный тракт 741
– рецепторы 347
– сердце 462
– тонкий кишечник 770
Ацетон 407
Ацетоуксусная кислота 407
Ацидоз 620–623, 701, 799, 803
Аэробно-анаэробный переход 708
Аэробный метаболизм 626, 690

Бабинского рефлекс 126
Базальные ганглии 112–118
–– акинезия 112, 113
–– атетоз 116
–– баллизм 117
–– бледный шар 113
–– ГАМК 114, 116–118
–– глутамат 113
–– дофамин-система 115, 116
–– и двигательная система 112, 113
–– кортикостриарная передача 116
–– кортикостриарные проекции 113
–– медиатор 113
–– микромодульная организация 116
–– миндалина 116
–– модуляция 115
–– МФТП 117
–– окуломоторная петля 114
–– *Паркинсона* болезнь 115, 117
–– патофизиология 116–118
–– пептидергические нейроны 116
–– петли связи 113–116
–– полосатое тело 113
–– потоки информации 113–116
–– растормаживание 114
–– ригидность 116
–– саккады 115
–– связи 113
–– скелетомоторная петля 114
–– скорлупа 113
–– таламус 116
–– тремор 116
–– хвостатое ядро 113
–– холинергические нейроны 116
–– хорея 116, 117
–– черное вещество 113, 115
–– ядра шва 116
Базальный тонус
Базилярная мембрана 289
Бактерии кишечника 782
Баллизм 116
Барабанная струна 305
Бас 299
Барорецепторы 361, 532, 815. *См. также* Легкие
Баротравма 716
Батмотропия, сердце 465
Бег, интенсивность обмена веществ 657, 658
– риск 700
– температура тела 670
– тепловой коллапс 696
– число лейкоцитов 694
Бейлиса эффект 505, 787
Бейнбриджа рефлекс 536
Белки 10, 19, 724, 725
– всасывание 776
– канальный транспорт 804
– клеточной мембраны 9, 10
– метаболизм 659
– окисление 659
– переваривание 776
– плазмы крови 417–421, 618, 619
– растительного происхождения 724
– сбалансированное питание 735
– G-типа 23
– транспортные 12, 14
– центрифугирование в градиенте плотности 419

– цитоскелета 20
– электрофоретическая подвижность 418
Белковый баланс 729
– минимум 729, 730
Бензодиазерин 382
Беременность 835–837
– резус-несовместимость 451
Бернара–Сулье синдром 431
Бессонница 149, 704
Бецольда–Яриша рефлекс 536
Билирубин 766
– циркуляция 769
– связывающий глобулин 420
Бинокулярная стереоскопия 266, 267
– стимуляция 260
– суммация 260
Бинокулярное слияние 267
Биологическая обратная связь 206
Биотин 726, 731
Бит 172, 173
Бледный шар 113, 114
Близорукость 244
Блокаторы H_2-рецепторов 762
Бодрствование 143–152. *См. также* Сон
Боксовый респиратор 577
Болезнь(и) «бери-бери» 22
– высотная 711
– *Даймонда–Блекфана* 424
– движения 721
– интенсивность обмена веществ 663
– крови 423, 424, 431
– *Крона* 769
– пула накопления 431
– потребность в витаминах 730
– *Фанкони* 424
Большие половые губы 367
Боль 222–226
– адаптация 225
– акупунктура 233
– алгезиметрия 225
– аллодиния 230
– аналгезия 231, 232
– анестезия 231
– аффективный компонент 233
– брадикинин 530, 531
– вегетативный компонент 223, 224
– висцеральная 223
– врожденная нечувствительность 23
– галлюцинации 223
– гипералгезия 230
– гиперпатия 231, 358
– гипоалгезия 231
– гипестезия 231
– гистамин 231
– диатермия 233
– динорфин 231
– *Зудека* синдром 358
– измерение 225
– двигательный компонент 224
– каузалгия 230, 358
– компоненты 223–225
– конверсионный невроз 223
– кора мозга 229
– кровяное давление 548
– лейкотомия 234
– лечение 232–234
– массаж 233
– модуляции 227
– морфин 232
– налоксон 231
– невралгия 230
– нейрофизиология 226–229
– нейрохирургия 233
– ноцицепторы 226–229
– ноцицепция 26
– обезболивание 232
– опиоиды 232
– острая 223
– отраженная 230, 358
– оценка 224
– патофизиология чувствительности 230, 231
– подавление 231–234
– поздняя 222
– порог 225
– посттравматическая 358
– проецируемая 229
– путь 229
– ранняя 222
– регуляция 231
– сенситизация 228
– спонтанная 230
– стенокардия 358
– таламическая 231
– таламотомия 234
– таламус 228
– теории 226
– типы 222, 223
– точки 223, 226
– фантомная 231
– фармакология 232
– функции 223
– хордотомия 233
– центробежный контроль 226
– цингулотомия 234
– чувствительность 230, 231
– эндогенное торможение 231, 232
– эндорфины 231
– энкефалины 231
Бор 727
Бора эффект 612, 613
– уравнение 575
Борозда верхняя височная 261
– полулунная 261
Боуменова капсула 788, 791
Брадикинин 530, 531, 557, 676
– и шок 555
Брадипноэ 589
Брока индекс 737
– диагональный пучок 376
– центр речи 156
Бронхи 569, 570
– рецепторы растяжения 596
Бронхиальная астма 447, 584
Бронхиолы 569
Бронхит 570, 584
Бруннеровы железы 760, 774
Брюшная болезнь 779
– полость, термочувствительность 677
Бульбоуретральная железа 834
Бунзена коэффициент 609
Бурый жир 666, 724
Бурая жировая ткань 666, 724
Бутилмеркаптан 310
Бутирофенон 382
Буфер бикарбонатный 617
– действие 618
– уравнение *Гендерсона–Гассельбальха* 618
– фосфатный 617
Буферное основание 619, 620

Ваготомия 597, 761
Вазоактивные соединения 444, 448
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) 350, 396, 412
–– полипептид (ВИП) 55, 412, 742, 757, 764, 830
Вазодилатация 527, 530
Вазоконстрикция гипоксическая 591
– кожа 676
– коллатеральная 551
– нервная регуляция 356, 357
– α-рецепторы 530
Вазомоторика 528
Вазомоторный тонус 533
Вазопрессин (АДГ) 313, 314, 390, 391, 540
– система 540
Вакцинация 449
Вальсальвы проба 520, 716
Вант–Гоффа правило 630, 666
Вариабельность 707
ВАРС *см.* Восходящая активирующая ретикулярная система
Вдувание воздуха 576, 577
Вебера иллюзия 205
– закон 188
– опыт с тремя чашками 204
– тест, слух 295
Вегетарианство 730
Вегетативная дистония 703
– дисфункция 379
– нервная система 343–383
––– гипоталамус 360
––– желудочно-кишечный тракт 741
––– медиаторы 352
––– научение 160, 161
––– нейрогуморальная передача 347–350
––– общий конечный путь 355
––– периферическая 343–355
––– подразделение 343–345
––– синаптическая организация 351–353
Везикулы, активный транспорт 17, 19, 21
Векторкардиография 470
Велоэргометр 689
Венный (венозный) пульс 516
Венозная система
–– варикозное расширение вен 519
–– патология 519
–– тромбоз 519
Венозное давление 562
Венозный возврат 517–519
– застой крови 554–556
– отдел большого круга кровообращения 516–520
– пульс 482
Вентиляция легких 571–577
–– измерение 575
–– нарушения 584
–– при работе 693
– помещения 719
Вентральное постеролатеральное ядро (ВПЛ) 215
– постеромедиальное ядро (ВПМ) 215
Вентробазальное ядро 214, 215
Венулы 498
Вены 454
– плотность иннервации 528
– рецепторы объема 815
– *Тебезия* 591
Вернике–Гешвинда модель 157
– центр речи 156
Вертикальная поза 280
Верхушечный толчок 482
Вес, индекс *Брока* 737
–– *Кетеле* 737
– соматограмма 737
Весенняя лихорадка 731
Вестибулоцеребеллум 111
Вестибулярный аппарат, адекватный стимул 277
–– анатомия 277
–– кинетоз 282
–– клинические исследования 279
–– тесты 281–283
–– купула 277
––– механика 279, 280
–– медиальное ядро *Швальбе* 280
–– *Меньера* синдром 282
–– нарушения 282, 283

-- нистагм 281, 282
-- при нырянии 718
-- рецепторы 277, 278
-- рефлексы 281–283
-- укачивание 282
-- центральная система 280, 281
-- ядро *Бехтерева* 280
--- *Дейтерса* 280
--- *Роллера* 280
– ганглий 277
– нерв 277
Ветряная оспа 440
Вещество (субстанция) Р 55, 350, 412, 530, 780
Взгляд 235
– направление 261, 262, 281
– нейронная регуляция 238
– регуляция 114
– центры ствола мозга 262
Взрывные звуки 301
Вибрация 721
– клинический тест 198
Вилликинин 771
Виноградный сахар 725
ВИП *см.* Вазоактивный интестинальный полипептид
Вирзунгиев проток 763
Виролиз 447
Висцеральная чувствительность 205, 206
Висцеральные афференты 345
Висцероцепция 197
Витамин(ы) 725, 726, 730–732
– B_{12} 760
-- связывающий белок 421
– D_3 798
– (витамин D)-гормон 409–411, 774, 820
– K, дефицит 439
Вкус 304–307, 319, 320
Вкусовые клетки 305, 306
– почки 305
– характерные вещества 307
Влагалище 367, 368, 834
Влажность 673
Внематочная беременность 835
Внутренний фактор 760
Внутриглазное давление 246
Внутримозговая самостимуляция 380
Вода 726, 813–817
– баланс 726, 813–818
– водная интоксикация 822
– всасывание в кишечнике 772, 781
-- в пищеварительном тракте 751
– выделение 752
– диурез 793, 815
– измерение объемов 817
– как продукт окисления 813
– минимальный оборот 814
– модель трех компартментов 751
– нарушение баланса 820
– общая в организме 817
– объем 813, 815
– потеря 813
– потребление 813
– потребность 732, 733
– распределение в организме 813
– реабсорбция в кишечнике 814
– регуляция баланса 815
– рецепторы объема 815
– симптомы нехватки 733
-- избытка 733
– содержание в органах 817
-- в организме 737
– транспорт 751
– трансцеллюлярная 813
Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) 52, 53
-- ток (ВПСТ) 52
Возбуждение 26–50, 151
– закон «все или ничего» 30, 456
– мышцы 73, 74
– определение 30
– ритмическое 48
– сердце 456–462
Воздух, плохой 720
– хороший 720
Воздухоносные пути, закон *Хагена–Пуазейля* 580
-- искусственное дыхание 576
-- мертвое пространство 574
-- подразделение 569
-- сопротивление 580, 581
-- функции 569, 570
Воздушная болезнь 722
– эмболия 717
Воздушный голод 603
Волокна IIa 97
– Ib 97, 98
– адренергические 528
– симпатические холинергические сосудорасширяющие 676
– сосудорасширяющие 529, 636
– сосудосуживающие 528
– холинергические 529, 636, 676
Волоски *Фрея* 197, 198
Вольфов проток 823
Ворота 281
Воротные токи 39
Ворсинки 771, 772
Воспаление, брадикинин 531
– симптомы 402
Воспалительные реакции 524, 428, 446, 448
Восприятие 178
– глубина 266
– зрительные движения 267
– нейронная основа 219
– определение 178
– сердечно-сосудистая система 205
– формы 263
Восстановление двигательной системы 125–127
Восходящая активирующая ретикулярная система (ВАРС) 151, 186, 214, 702
ВПЛ *см.* Вентральное постеролатеральное ядро
ВПМ *см.* Вентральное постеромедиальное ядро
ВПСП *см.* Возбуждающий постсинаптический потенциал
Времязадатель 143, 703
Время контакта 589
– кровотечения 431
– кровотока 564, 565
– рекальцификации 439
– сохранения функций 640
Врожденный порок сердца 560
Всасывание, определение 740
Вторичная моторная область 118
Вторые посредники 23
-- гладкая мышца 87
Выделение признаков, нейроны коры 218
-- сенсорные системы 186, 187
Вызванные потенциалы 138
-- аудиометрия 297
-- зрительные 265
-- соматосенсорные 216–218
Высота 711–715
– акклиматизация 713
– высотная болезнь 711
– гипоксия 711
– кратковременная адаптация 713
Высотная интоксикация 712
Вязкое сопротивление легких *см.* Легкие, неэластическое сопротивление
Вязкость крови 500

Газоанализатор 662
Газометр 662
Газовое уравнение, универсальное 586
Газы, *Генри–Дальтона* закон 609
– диффузия 589, 631
– желудочно-кишечного тракта 744
– коэффициент *Бунзена* 609
– крови 567, 593
– обмен в легких 585–591
-- в тканях 631
– парциальное давление 609
– растворимость 609
– уровень при физической нагрузке 650
Галактоза 775
Галактопоэз 396
Галакторея 397
Галлюцинации 223
– зрительные 239
Галоперидол 382
ГАМК см. γ-Аминомасляная кислота
Ганглий(и) базальные 112–118
– блокирующие агенты 347
– верхний брыжеечный 344
-- шейный 240, 352
– вестибулярный 277
– интрамуральные 345
– крылонёбный 240
– медиаторы 353
– парасимпатические 345
– ресничный 242
– симпатические 344
– чревной 344
Ганглиоблокаторы 347
Гаптены 443
Гаспинг 594, 602
Гастрин 410, 741, 758, 764, 780
Гаустры 779, 780
Гауэра–Генри рефлекс 391, 540
Гексозы 775
Геликотрема 285, 289
Гем 605, 727
Гемагглютиноген 449
Гематин 605
Гематокрит 411, 415, 564, 608
– эффект физической нагрузки 694
Гемато-энцефалический барьер 29
Гемибаллизм 117
Гемиплегия 125
Гемицеллюлоза 782
Гемоглобин, акклиматизация 713, 714
– буферные свойства 615, 619
– взрослого 606
– дезоксигенация 605
– дефицит железа 608
– и возраст 607
– измерение 607
– изобестическая точка 607
– кривая диссоциации 610
– *Ламберта–Бэра* закон 607
– материнские эритроциты 613
– модель 606
– молекулярная масса 605
– на эритроцит 608
– насыщение O_2 610
– нормальная концентрация 607
– оксигенированный 605
– отравление CO 614
– патологические факторы 613
– пигментные группы 605
– плода 606, 608, 613
– полоса поглощения 606
– связывание O_2 609
– содержание 607
– средняя концентрация 608
– строение 605, 606
– *Хюфнера* число 610
– эффект *Бора* 612, 613
-- *Холдейна* 616

-- *Христиансена–Дугласа–Холдейна* 616
- pCO_2 612
- pH 612
Гемодиализ 810
Гемодинамика 499–503
- регуляция 531
Гемолиз иммунологический 447, 449
- осмотический 425
Геморрагический диатез 431
Геморрагический шок 553
Гемостаз 430
- адгезия тромбоцитов 431
- вторичный 432
- первичный 431
- синдром *Бернара–Сулье* 431
- фактор *Виллебранда* 431
Гемофилия 439
Гендерсона–Гассельбальха уравнение 618
Генераторные потенциалы 228
Генерирование импульсных разрядов 48, 49
Гениталии 823
Генле петля 787, 793, 796
Генри–Дальтона закон 609, 610, 716
Гепарин 438, 439
Гепатоциты 765
Гербициды 728
Геринга–Брейера рефлекс 596, 597
Геринга канальцы 766
Гешля извилина 292
Гиаломер 430
Гиббса–Доннана равновесие 790
Гигантизм 395
Гигантский аксон 47
Гидратация CO_2 614
Гидроксимасляная кислота 407
5-гидрокситриптамин 54, 531
Гидролазы 764
Гидролиз 683
Гидростатическое давление 517
-- капилляры 520–524
Гипералгезия 230, 358
Гиперальдостеронизм 541, 799, 822
Гипераминоацидурия 800
Гипербарическая оксигенация 638
Гипервентиляция 588, 598, 660, 713, 715, 799
Гипервитаминоз 728, 731
Гиперволемия 822
Гипергидратация 822
Гиперемия, реактивная 528
Гиперергические реакции 448
Гиперестезия 230, 358
Гиперкалиемия 799
Гиперкальциемия 820
Гиперкапния 597, 637
- мозг 636
Гиперлипемия 779
Гиперлипопротеинемия 420, 725
Гиперметропия 244, 269
Гипернатриемия 798, 799
Гипероксия 717
Гиперопия 244
Гиперпаратиреоз 410
Гиперпатия 231, 358
Гиперплазия сердца 492
- надпочечников, врожденная 403
Гиперпноэ 589
Гиперпролактинемическая аменорея 397
Гиперрефлексия 359
Гипертензия 534, 548
- вторичная 548
- кровяное давление 534, 548
- первичная 548
- почечная 538, 548
- симптоматическая 548
- эссенциальная 548
Гипертермия 668, 685
Гипертиреоз 399, 400
- интенсивность метаболизма 663
Гипертония *см.* Гипертензия
Гипертрофия сердца патологическая 492, 636
Гиперфосфатемия 410
Гиперхолестеролемия 725, 735
Гиперчувствительность 352, 779
Гипестезия 231
Гипоалгезия 231
Гипоальдостеронизм 798
Гиповентиляция 588
Гиповитаминоз 731
Гиповолемия 553, 821
Гипогликемический шок 407, 409, 735
Гипогликемия 394, 407, 408, 409, 411, 735
Гипогонадотропный гипогонадизм (синдром *Кальмана*) 309
Гипокальциемия 410, 820
Гипокапния 637
Гипоксемия 637
Гипоксическое сужение сосудов 591
Гипоксия 598
- анемическая 637
- артериальная 637
- венозная 637, 640
- высотная 711
- ишемическая 637
- критический порог 712
- при подводном погружении 716
- тканевая 636
Гипопаратиреоз 410
Гипосмия 309
Гипоталамо-гипофизарная система 370–372
Гипоталамус 815
- афферентные связи 370
- гипофизотропная область 369
- и поведение 373, 374
- и сердечно-сосудистая система 372
- и состояние тревоги 542
- и стресс 371
- кортикальная регуляция 372
- латеральный 370
- медиальный 370
- осморецепторы 391, 815
- повреждение 373, 374
- подразделение 369
- принцип организации 373
- регуляция кровообращения 542
- рилизинг-гормоны 370
- связи с сетчаткой 257
- терморегуляция 542, 676, 677
- термосенсоры 677
- трофотропные реакции 374
- функциональная анатомия 369, 370
- функциональные расстройства 374
- центр вестибулярной системы 280
-- голода 320
- эрготропные реакции 374
- эфферентные связи 370
Гипотермия 630, 668, 674, 685, 718
- адаптация 683
- индуцированная 666, 685
- фибрилляция сердца 685
Гипотиреоз 399
- интенсивность метаболизма 663
Гипотония 548, 550
Гипофиз 389–397
Гипофизарно-адренокортикальная система 695
Гипофизотропная зона 372
Гиппокамп 376
Гирсутизм 404
Гирудин 438, 439
Гиршпрунга болезнь 780
Гиса пучок 456, 457
Гистамин 23, 444, 448, 524, 530, 555
Гистидин 619
Гистиоциты 429
Главный комплекс гистосовместимости (MHC) 442
Гладкая мышца 87. *См. также* Мышца
-- базальный миогенный тонус 357
-- вторые посредники 87
-- иннервация 351
Глаз, адаптационные процессы 238, 254
- аккомодация 243, 244
- амблиопия 268
- аномалии лучепреломления 245
- астигматизм 244
- бинокулярная координация 235
-- суммация 260
- бинокулярное торможение 260
- вергентные движения 235
- влияние освещенности 253
- внутриглазное давление 246
- восприятие глубины 266, 267
- гиперметропия 244, 269
- гиперопия 244
- глаукома 246
- горизонтальная диспарантность 267
- гороптер 268
- дивергентные движения 235
- движения 235–238
- диоптрический аппарат 241
- дрейф 237
- зрачок 239, 242, 243
- зрительная реакция 243
- зрительное игнорирование 262
- зрительные пигменты 248
- изображение 240–242
- камера-обскура 240
- колбочки 247, 248
- конвергентная реакция 242, 244
- конвергентные движения 235
- контраст 253
- линза 240
- локальная адаптация 255
- мидриаз 242
- микросаккады 237
- микроспектрофотометрия 248
- миоз 242
- миопия 244
- мышцы 242
- направление 281
- неостигмин 244
- нистагм 237
- оптическая ось 240
- оптические дефекты 244
- офтальмоскопия 245
- палочки 247
- периметрия 265, 266
- периоды фиксации 237
- плавные следящие движения 237
- поле зрения 264, 265
- послеобразы 255
- пресбиопия 244
- регуляция 238
- рефракция 240, 245
- роговица 239
- роговично-сетчаточный потенциал 250
- саккады 235–237
- сетчатка 239, 246–252
- скотома 265
- слезные железы 239
- содружественные движения 235
- стереоскопия 266

– сферическая аберрация 244
– схематический 242, 244
– тонометрия 246
– фокусное расстояние 240
– фосфены давления 255, 256
– фоторецепторы 247–250
– хроматическая аберрация 244
– циклопический 268
– циклоторсионное движение 235
– цилиарный пояс 243
– чтение 238
– электроокулография 236
– электроретинограмма 250, 251
Глазное дно 246
Гласные 300
Глаукома 246
Гликоген 4, 11, 406, 411, 725, 775
Гликогенолиз 406, 408, 411
Гликозидаза 775
Гликокаликс 747
Гликолиз 11, 626, 628
Гликолипиды 9
Гликопротеины, плазма крови 420
Глиоархитектоника 134
Глицерол 724
Глицин 54
Глия 27–29
Глобулин(ы), плазма крови 420
– связывающий половые гормоны 826
–– тестостерон 826
Глотание 754–756
Глотка 752–756
– мертвое пространство 574
Глубинный наркоз 717
Глутамат 54, 55
– и базальные ганглии 113, 114
Глухота 295–297
Глюкагон 407–409, 757, 765
– адаптация при работе 696
Глюкоза 421, 730, 775
– метаболизм 407
–– в мышцах 72
– почечный порог 799
– фосфатаза 406
– энергетическая ценность 626
– эффект работы 695
Глюкозозависимый инсулинотропный пептид 742
Глюкозурия 799
Глюкокиназа 406
Глюкокортикоиды 400–403, 782
Глюкопластические аминокислоты 735
Глюконеогенез 11, 402, 735
Глюкуронид 769
Гной 428
Головной мозг 210, 211, 358, 842. *См. также* Кора мозга; Неокортекс
–– гипокапния 636
–– гипоксия 636
–– давление O_2 633
–– кровоток 556
–– половая дифференцировка 823, 824
–– предел восстановления 640
–– снабжение O_2 632
–– строение 142, 143
–– функциональный предел 640
Головокружение 282
Голод 316–321
– аппетит 319
– афагия 320
– глюкорецепторы 318
– глюкостатическая гипотеза 317
– и гипоталамус 320
– нервная анорексия 320
– постабсорбтивное насыщение 318
– преабсорбтивное насыщение 319, 320
– регуляция 316, 320
– сытость 316
– холецистокинин 318
– «центр» 320, 360
Голос 299
– речь 299–302
Голосовая щель 298
– мышца 298
Голосовой тракт 299
Голосовые связки 298
Голубое пятно 116, 151, 279–381
Голдмана уравнение 14, 749
Гольджи аппарат 10, 19
–– мозжечок 108, 109, 390
Гомеостаз 312
– крови 414
– определение 333
– плазмы крови 416
Гомойотермия 665
Гомункулус, двигательный 121
Гонадолиберин 828
Гонадотропин(ы) 393, 824
Гонады 823–825
Гормоны 386–391. *См. также по названиям гормонов*
– адаптационные эффекты 550, 696
– аденогипофиза 392–397
– аддисонова болезнь 401
– адренокортикотропный (АКТГ) 392, 393, 401–404
– альдостерон 404, 538
– ангиотензины 314, 537, 538
– андрогены 403, 412, 827
– адреногенитальный синдром 403
– антидиуретический (АДГ) 313, 314, 390, 391, 540, 798
– атриопептид 314
– белковые 384
– вазоактивный интестинальный (поли)пептид (ВИП) 350, 396, 412, 743, 757, 764, 830
– вазопрессин (АДГ) 313, 314, 390, 391, 540, 830
– вилликинин 771
– вирилизация 403
– (витамин D)-гормон 409–412, 774, 820
– врожденная гиперплазия надпочечников 403
– гастрин 742
– гландотропные 392
– гипоталамуса 370
– гипофиза 389–397
– глюкагон 407–409
– глюкокортикоиды 400–405
– гонадная функция у женщин 827–831
– гонадолиберин 829
– гонадотропины 392, 824
–– рилизинг-гормоны 393
– дегидроэпиандростерон 403
– дегидроэпиандростерон-сульфат 836
– дигидротестостерон 405, 825
– дофамин 396, 837
– желудочно-кишечного тракта 409, 741, 742
– и стресс 411
– ингибин 830
– ингибирующие 393, 394
– инсулин 404–409
– инсулино-подобный ростовой фактор 395
– интерлейкины 427, 441
– интерстициальные клетки стимулирующий 393, 824
– кальцитонин 409, 410, 798, 820
– катехоламины 411, 530
– классификация 384
– кортизол 400, 401
– кортикотропин 393, 394
–– рилизинг-гормон 394, 400
– лактоген 836
– либерины 370, 393
– лизосомы 386
– лютеинизирующий 393, 394, 824–826
–– рилизинг-гормон 393, 394, 824–831
– α-меланоцит-стимулирующий 400
– метаболические эффекты 350, 351
– методы изучения 387, 388
– механизмы действия 384, 385
– минералокортикоиды 404
– надпочечников 400–409
– натрийуретический фактор 314, 412, 798
– нейрогормоны 387
– образование 384
– окситоцин 390, 830, 835, 836
– орган-мишень 386
– паракринное действие 386, 741
– паратиреоидный (паратгормон) 409, 410, 774, 820
– пептидные 384, 386, 387, 409, 412
– поджелудочной железы 405–409
– пинеального тела 412
– плацентарный лактоген человека 836
– плода 836
– половые 824–833
– посттрансляционный процессинг 386
– почек 412
– прегненолон 404, 824
– препроформы 386
– прогестерон 404, 825, 829, 836
– прогестины 824, 836
– пролактин 393, 395–397, 836
–– ингибирующий фактор 396
–– рилизинг-гормон 396
– радиоиммуноанализ 388
– распад 386
– релаксин 830, 837
– ренин 404
– рецепторы 384, 385
– рилизинг-факторы (гормоны) 371, 393, 394
– роста 393–395, 408
–– ингибирующий гормон 394
–– рилизинг-гормон 394
– секретин 741, 742
– синтез 386
–– андрогена 404
– системы щитовидной железы 397–400
– соматомедин 395
– соматостатин 393, 394, 408
– соматотропин 393
– статины 370, 393
– стероидные 404, 405
– тестостерон 825–828
– тетраиодтиронин 398
– тиреоглобулин 398
– тиреоидные 384
– тиреокальцитонин 409
– тиреотропин 392, 393
–– рилизинг-гормон 393, 394
– тироксин 397, 393
–– связывающий глобулин 398
– тканевые 386, 412
– трииодтиронин 398
– фактор роста нервов 23
– фолликулостимулирующий 392, 824–827, 830
–– рилизинг-гормон 393

– холестерол 404
– холецистокинин 318, 741, 742
– щитовидной железы 397–400
– эндокринная цепь регуляции 384, 385
– эритропоэтин 412
– эстрадиол 825, 828
– эстрогены 404, 825, 826, 829, 836
– эффекторные 392
Гороптерный круг 268
Гортань, мертвое пространство 574
– мышцы 298
– функциональная анатомия 298
«Горячие» узлы 399
Горячий шок 555
Граафовы пузырьки 827–829
Гравитационная нагрузка 721, 722
Грануломер 430
Гранулоциты 427, 447
– базофильные 427
– нейтрофильные 427–429
– эозинофильные 428
Грубоволокнистые вещества 725, 727, 737, 782
Грудная клетка, дыхательные движения 567–569
–– при нырянии 716
Группы крови 449–452
–– агглютинация 449, 452
–– наследование 450
–– определение 451
–– система ABO 450
––– Rh 451
ГТФ *см.* Гуанозинтрифосфат
Гуанозинтрифосфат 23, 24

Давление атмосферное 586
–– баротравма 716
– в плевральной полости 577, 578
– диастолическое 511
– диаграмма давление–объем 583
– вазовагальный коллапс 716
– пульсовые колебания 509, 510
– систолическое 511
– среднее артериальное 511
– точки 226
– фосфены 255, 256
Дальтона закон 716
Двенадцатиперстная кишка 770
Двигательная активность 88
–– α-волокна 91
–– γ-волокна 91
–– центральные программы 88
––– ствол мозга 102–107
––– иерархический порядок 89, 102, 103
––– локализация 89, 90
––– филогенетические аспекты 102
––– функции 89, 90
– единица 77, 78
– концевая пластинка 51
– кора 118–127. *См. также* Двигательные системы
–– восстановление 125–127
–– вторичная моторная область 118
–– двигательный гомункулус 121
––– потенциал 121
–– дополнительная моторная область 118
–– карта 118
–– корковая регуляция 122
–– кровоток 125
–– метаболизм 118, 125
–– микрозоны 122
–– нейронная активность 121, 128
–– Н-рефлекс 121
–– пирамидный тракт 121, 122
–– повреждение 121, 125–127
–– поле 6 123
–– потенциал готовности 124
–– премоторная кора 118
–– реакции 118–121
–– сенсомоторная кора 121
–– «симиускулус» 120
–– соматосенсорная обратная связь 121
–– спастичность 126
–– супраспинальные обратные связи 123
–– транскортикальная петля 121
–– центральная двигательная команда 121
–– эфферентные микрозоны 121
Двигательные реакции, карта 118–121
– системы; *см. также* Двигательная кора
–– *Бабинского* рефлекс 126
–– высшие 90
–– гемиплегия 125
–– движения 88–91
–– избыточность 126, 127
–– восстановление функций 125–127
–– квадриплегия 125
–– параплегия 125
–– поза 89, 90
–– разрастание 126
–– сверхчувствительность 127
–– сокращения 20
–– спинальные 89
–– спинальный шок 125
–– трансплантация 127
– стволовые центры 107
Движения, автоматические 88, 89
– жевание 106
– локомоция 105, 106
– непроизвольные 88
– позные синергии 105
–– опережающие 105
– произвольные 88
– саккады 115, 235–237
– спинальная координация 101
– целенаправленные 89, 107
– центральные программы 88
– шагание 105, 106
Двойное изображение, зрение 268
Дегидратация 821
– гипертоническая 821
– гипотоническая 821
– изотоническая 821
Дегидроэпиандростерон 403
Дегидроэпиандростерон-сульфат 836
Дезоксигемоглобин 605, 619
Дезоксиглюкоза 629
Дезоксихолевая кислота 767
Дейла принцип 55
Дейтераномалия 274
Дейтеранопия 274
Декомпрессия 717
Декортикация 104
Декстрины 775
Денервационная атрофия 78
Деполяризация, длительная 48, 49
– первичных афферентов 59
Депрессия 382
– синаптическая 64
– ЭЭГ 155
Дерматогелиоз 841
Дерматом 210, 230, 357
Десенситизация, ноцицепторы 228
Детерминанта антигена 443
Дефекация 364, 782
Дефибрилляция сердца 478
– электрическая 478
Децеребрационная ригидность 103
Децеребрирование 103
– жевательные движения 106
Децибел 283
Джеймса–Ланге теория 206
Джоуль (Дж) 653
Диабет метаболический 395
– несахарный 821
– сахарный 737, 821
Диабетическая кома 409
Диализ 810
Диапедез 427
Диарея 775, 781–783, 821
Диастола, определение 454
Диатермия 43, 233
Диафрагма 569
Диацилглицерол 24
Дивергенция, ноцицепция 230
– сенсорная система 185
Дигидроксихолекальциферол, (витамин D)-гормон 820
Дигидротестостерон 825
Дизартрия 112
Дизентерия 734
Дикротический подъем 514
Динеин 20
Динитрофенол 15
Динорфин 231
Диодраст 806
Диоксид углерода (CO_2), сатурационная кривая 615, 616
–– транспорт 614–616
–– *Христиансена–Дугласа–Холдейна* эффект 616
Диоптрия 240
Дисахариды 725
A-диск 70
I-диск 70
Дисметрия 112
Дисморфопсия 264
Диспноэ 589, 598
Диссе пространство 765
Дистония вегетативная 703
Дистрофия мышечная 78
Диурез 793, 815
– осмотический 821
Дифтонги 300
Диффузия 11, 13, 18
– дыхательных газов 589
– капиллярная 521
– кишечник 750
– облегченная 631,
– потенциал 649
– сопротивление 631
– уравнение 13, 14
– *Фика* первый закон 11, 589, 631
Дихлоризопротеренол 348
Дихроматы 300
Диэнцефальные кошки 373
Добавки пищевые 728
Доннана коэффициент 791
– равновесие 790, 816
Допинг 704
Допплера эффект 563
L-дофа 117, 127
Дофамин 54, 353, 396, 397, 837
– и базальные ганглии 115
Дофаминергическая система 379–381, 396
Дренажная функция лимфатической системы 525
Дрожь 666, 675, 674
– потребление кислорода 629
– регуляция 678
Дромотропия, сердце 464
Дуализм 179, 195
Дуга вегетативного рефлекса 357
Дуги аорты 532
–– барорецепторы 815
–– стеноз 548

Дугласа камера 662
Дыхание; *см. также* Легкие
– акклиматизация 713
– альвеолярное 575
– *Биота* 602
– брюшной тип 569
– вдох 571
– вентиляция мертвого пространства 575
– в закрытом помещении 719, 720
– влияние механических факторов 596
–– pH 598
–– физической нагрузки 692
–– химических факторов 597–599
– внутреннее 567
– воздухоносные пути 569, 570
– выдох 568
– гаспинг 602
– *Геринга–Брейера* рефлекс 596
– гипервентиляция 713
– движения грудной клетки 567–569
–– ребер 567, 568
– дефицит 598
– диафрагма 569
– дыхательный коэффициент 575, 659
– искусственное 576, 577
– кашель 570
– *Куссмауля* 603
– легочное 567
– максимальная вентиляция легких 585
– механика 577–585
– механические факторы 596
– неспецифические факторы 601
– неэластическое сопротивление 583
– обструктивные нарушения 584
– определение 567
– остаточный объем 571
– отсутствие 576
– парциальное давление газов 587, 600
– патологические типы 602
– приспособление к высоте 714
–– к работе 693
– при физической нагрузке 600, 693
– работа 583
– реберный (грудной) тип 569
– регуляция pH 620, 621
– рестриктивные нарушения 584
–– «рот в нос» 576
– система химической регуляции 600
– соотношение давление–объем 578
– тест *Тиффно* 584
– тканевое 567, 626–640
– тренировка 706
– химическая регуляция 597–599
– частота 571, 575
– *Чейна–Стокса* 602
– эластическое сопротивление 577, 583
– этапы 567
Дыхательная цепь 627
Дыхательные центры 594
Дыхательный коэффициент 575, 659
– обмен газов 631
– рефлекс 596
– ритм 595
– тракт, старение 842
Дюбуа формула 738

Евстахиева труба 284
Единицы энергии 653
Емкость мембраны 39
Ендрассика прием 94
– методика 341
Естественные антитела 447
– клетки-киллеры (ЕКК) 442, 448

Жажда 312–316
– адаптация 315
– адекватные стимулы 313
– ангиотензин II 314
– антидиуретический гормон 313, 314
– атриопептид 314
– вазопрессин 313,314
– вторичное питье 316
– гиперосмотическая 798, 816
– гиповолемическая 313, 799, 816
– ложная 314
– несахарный диабет 316
– неспособность ощущать 313
– осморецепторы 313, 314
– осмотическая 313
– первичное питье 316
– периферический компонент 314
– порог 315
– постабсорбтивное утоление 315
– предсердный натрийуретический фактор 314
– при холере 316
– промежуточный мозг 313, 314
– ренин 314
– ренин-ангиотензиновая система 537, 538
– рецепторы 313, 314
– центральные интегративные механизмы 314
Жевание 106, 752
– «центр» 106
ЖЕЛ *см.* Жизненная емкость легких
Железо 733
– всасывание 774
– дефицит 608, 733
«Железное легкое» 577
Железа(ы) бруннеровы 760, 774
– бульбоуретральная 834
– желудочно-кишечного тракта 744
– кора надпочечников 400
– молочные 391, 836
– околоушные 753
– подчелюстные 753
– подъязычные 752
– регуляция функционирования 753
– слезные 239
– слюнные 753
– уретральные 834
Желтое тело 404, 825, 829
Желтуха 769
Желудок 756. *См. также* Желудочно-кишечный тракт
– адаптивное расслабление 757
– аргентафинные клетки 758
– внутренний фактор 758, 760
– гастрин 758
– главные клетки 758
– ВИП 757
– глюкагон 757
– действие гормонов 757
–– блуждающего нерва 757
– медленные волны 757
– моторика 756–758
– обкладочные клетки 758, 760
– образование бикарбоната 759
–– соляной кислоты 758
– опорожнение 757
– патофизиология 762, 763
– пепсин 760
– пепсиноген 758, 760
– перистальтические волны 757
– секреция 758–762
– слизистая 758, 759
– привратник 757
– растяжение пищей 318
– рецептивное расслабление 757
– секретин 757, 758
– соматостатин 757
– строение 756
– функция хранения 756
– холецистокинин 757
Желудочная секреция 761, 762
Желудочно-кишечный тракт 740–784
–– ацетилхолин 741, 762
–– блуждающий нерв 741, 754, 755
–– всасывание 740
––– воды 751
–– выделение воды и электролитов 752
–– газы 744
–– глотание 754–756
–– глотка 752–756
–– гормоны 741
–– градиент гидростатического давления 751
–– движение пищи 740
–– жевание 752
–– желудочная секреция 758–762
–– желчная система 765
–– иммунная система 741
–– «кишечный мозг» 741
–– мальабсорбция 752
–– механизмы секреции 744
–– миоэлектрический двигательный комплекс 743
–– нервная система 741
–– пейеровы бляшки 744
–– пептиды 741, 742
–– переваривание 740
–– перистальтика 742
–– печень 765–769, 841
–– поджелудочная железа 763–769
–– пути транспорта 748
–– ротовая полость 752–756
–– сегментация 743
–– симпатическая иннервация 741
–– слюноотделение 753
–– строение 740
–– транспорт через межклеточное пространство 750
––– в кишечнике 750–752
–– чувствительность 206
–– энтероцит 746, 747
–– эпителий 748
Желудочный «пузырь» 745
– сок, состав 760
Желчная система 765–769
Желчные камни 769
– кислоты 766, 768
Желчный пузырь, воспаление 357, 358
–– желчь 765, 767
–– моторика 768
–– патофизиология 769
Желчь, образование 765–767
– патофизиология 769
– печеночная 767
– пузырная 767
– секреция 765
– состав 765
– функции 766
– циркуляция 768
Животный крахмал 725
Жидкостные компартменты 817
–– измерение объемов 817
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 571, 584
––– тесты на работоспособность 707
––– тренировка 706
Жирные кислоты 407, 724
Жировые клетки 407
Жировая ткань, содержание воды 817

–– термогенез 666
Жир(ы) 660, 724
– видимый 725
– действие инсулина 407
– животного происхождения 729
– минимальная потребность 730
– окисление 659
– оценка содержания 737, 738
– растительного происхождения 724
– сбалансированное питание 734
– содержание в организме 737
– химический состав 724

Заданное значение 334, 335
– температура тела 680, 684
Задний (дорсальный) рог 211
– корешок 212
Закон *Бойля–Мариотта* 716
– «все или ничего» 30
–––– мышца 76
– действующих масс 618
– снижения интенсивности метаболизма 666
– специфических сенсорных энергий 180, 188
Запасные питательные вещества 730
Запах, качества 308
– пахучие соединения 310
– порог выявления 309, 310
–– распознавания 309, 310
– типы 305, 308, 309
Заражение крови 555
Звездчатые клетки 109
Звуковая спектрография 301
– травма 287
Змеиные яды 439
Звук, кодирование 219
Зоб 399
Зона *Геда* 212
H-зона 70
Зрачок 239
– конвергентная реакция 242
– миоз 242
– мидриаз 242
– мышцы 242
– реакция на свет 242
Зрение, абсолютный порог зрительной чувствительности 255
– бинокулярное слияние 267
– бинокулярная стереоскопия 266
– восприятие глубины 266
–– движения 267
–– формы 263
– дальнозоркость 269
– двойное изображение 268
– зрительные галлюцинации 239
–– иллюзии 263
– измерение остроты 264
– косоглазие 268, 269
– нарушения 244, 274
– острота 253
– при подводном погружении 717
– прозопагнозия 261
– скотопическое 247
– старение 842
– правило корреляции 253, 256
– теория двойственности 247
–– трихроматическая 249
– фотопическое 247
– цветовое 249, 269–275
Зрительная лучистость 257
– система 256–258
–– обработка сигналов 258–262
–– центральные пути 256–258
–– электроретинограмма 265
–– электрофизиология 265
Зрительное игнорирование 262
Зрительные вызванные потенциалы 138, 265
Зрительный тракт 257
– перекрест (хиазм) 257
Зуд 223
Зудека синдром 358

Избирательная проницаемость 792
Избыток электролитов 728
Избыточность 173, 176
– двигательная система 126, 127
Извилина(ы) головного мозга; *см. также* Кора мозга
– зубчатая 376
– нижняя височная 261
– огибающая 274
– парагиппокампова 376
– поясная 375, 276
– постцентральная 280
– угловая 274
Измерение, аускультативный метод 561
– венозного давления 562
– газов крови 593
– гемоглобина 607, 608
– интенсивности метаболизма 658–660
–– фильтрации 789
– кровотока 562
– кровяного давления 560
––– метод *Короткова* 561
–––– пальпаторный 562
––– *Рива-Роччи* 561
––– разведения 564
– объемов жидкостных компартментов 817
Изобарическая оксигенация 638
Изобестические точки 607
Изогемагглютинины 449
Изокортекс 132, 376
– гетеротипический 134
– гомотипический 134
– гранулярный 134
– дисгранулярный 134
– кониокортекс 134
Изониазид 726
Изопротеренол 348
Изотопы 565
Изофоны 286, 287
Илеоцекальная заслонка 771, 779
Иллюзии зрительные 263
Иммунизация 449
Иммунная система, агглютинация 445
–– адгезия 446
–– аллергия 444, 448
–– вакцинация 434
–– генная регуляция 444
–– гиперчувствительность 448
–– гуморальный ответ 440, 442
–– желудочно-кишечного тракта 744
–– комплемент 446
–– лимфоциты 440–442
–– немедленная реакция 442
–– неспецифическая 440
–– неспецифические защитные механизмы 447, 448
–– отложенный ответ 442, 443
–– перекрестная реакция 445
–– этапы иммунного ответа 448
Иммуноглобулины 440–446, 448. *См. также* Антитела
– домены 443
– синтез 444
– Fc-фрагменты 443
– Fab-фрагмент 443
Иммунологическая память 440
– толерантность 444, 448
Иммунологические методы изучения гормонов 388
Иммуноэлектрофорез 419
Иммунный ответ 440–442
–– гуморальный 440
–– клеточный 441
–– этапы 448
Имплантация (нидация) 835
Импринтинг 160
Инактивация, ионные каналы 40
– потенциал действия 32, 33
Ингибин 826
Ингибирование проактивное 163
– ретроактивное 163
Инозитолтрифосфат 24
Инотропия 489
– сердца 464
Инсектициды 728
Инспирация 595
Инсулин 405–409
– и адаптация при физической нагрузке 696
Инсулин-подобный ростовой фактор 395
Инсульт 725, 737, 548
Интегративные центры 352
Интенсивность метаболизма углеводов 399
– обмена веществ 654
––– диагностическое значение 662–664
––– закон снижения 666
––– измерение 658–660
––– норма 655
––– показатели 655
––– при гипертиреозе 663
––– при гипотиреозе 663
––– при нагрузке 656
––– при шоке 662
– основного обмена (ИОО) 654, 655
Интерлейкин-1 429, 441
Интерлейкин-2 441, 427
Интероцепторы 181
Интерстициальные клетки *Лейдига* 393
Интерферон(ы) 429, 447, 448
Интоксикация, высотная болезнь 711, 712
Инулин 789
Инфаркт миокарда 474, 476, 725, 737
Информация, бит 172
– вероятность 171
– декодирование 171
– избыточность 173, 176
– измерение 171
– кодирование 171, 172
– нейронный поток 176
– передача 26–50, 172, 173
– психология 176, 177
– психофизическая пропускная способность 176
– символы 172, 173
– теория 171–177
– частотный модулятор 175
– шум 175
Иод 727, 733, 817
Иодная профилактика 399
Ионная проводимость 797
Ионные каналы, синаптические 65, 66
Ионные токи, потенциал действия 30–34
Ионы, внутриклеточная концентрация 11
– диффузионное равновесие 13
– мембранные каналы 12
– транспорт через мембрану 13–19
Искусственное дыхание 576, 577
Истощение 702, 703

Исихары таблицы 274, 275
Ишемия сердца 496

Кадмий 727
Какосмия 311
Калий, баланс 819
Каллидин 531
Калликреин 447
Калликреин-кининовая система 530
Каллипер 738
Калориметр 658
Кальмодулин, гладкие мышцы 87
Кальций, баланс 819, 820
– гомеостаз 410
– гормональная регуляция 820
– ионный насос 15, 19
– кальциевый переключатель 74
– остаточный 63
– потребность 733
– сигнальная функция 24
– транспорт в канальцах 799, 820
Кальцита кристаллы 277
Кальцитонин 409, 410, 798, 820
Кальциферол 410
Камера-обскура 240
Камни почечные 805, 806
Каналы мембранные 12
Канальцы, активный транспорт 794, 795
– аммиачный механизм 802
– баланс кальция 819, 820
– белки 804
– внепочечная регуляция транспорта 797
– действие АДГ 807–809
– дистальные 797
– ионы 801
– карбоангидразный механизм 801
– клубочково-канальцевое равновесие 795, 796
– механизм накачивания-просачивания 801
–– секреции 806
– механизмы транспорта 794, 795
– натрийуретический фактор 798
– осмолярность 807
– предсердный натрийуретический фактор 798
– процесс концентрирования мочи 807–809
– принцип противотока 808
– реабсорбция жидкости 793
–– солей 794
– регуляция баланса кальция 820
––– фосфата 820, 821
– секреция органических соединений 806
– сопряженный транспорт 795
– транспорт белков 804
–– глюкозы 799
–– ионов 797
–– кальция 798
–– мочевины 804
–– мочевой кислоты 804
–– пептидов 804
–– пороговых веществ 799
–– электролитов 797
– транспортные механизмы 794, 795
Капилляры, движение жидкости 522, 523
– гидростатическое давление 522, 523
– диффузия 522
– изменение транскапиллярного объема 537
– интерстициальная жидкость 522
– кора головного мозга 632
– лимфа 524
– мышца 631, 632
– обмен 522–524
– обменная поверхность 520
– онкотическое давление 522, 523
– отек 522
– плотность 520, 632
– прекапиллярные сфинктеры 521
– проницаемость 522
– реабсорбция 523, 524
– сердце 632
– симпатические сосудорасширяющие волокна 529
– строение 520
– ультраструктура 521
– фильтрация 522
– фильтрационное давление 523
– число 520, 632
Карбоангидраза 614
Карбогемоглобин 615
Карбопептидазы 776
Кардиография 470. *См. также* Электрокардиограмма
Кардиоплегический раствор 466
Каротидные тельца 598
Каротидный синус 532
–– барорецепторы 532
Каротидного синуса синдром 534
Каротиноиды 726
Кастрация 834, 825, 827
– бескровная обратимая 830
Катаболизм 653, 659
Катаракта 842
Катехоламины 106, 107, 348, 411, 530
– действие 411
– метаболическая активность 350
– распространение 411
– рецепторные системы 411
– физиологическая активность 411
Катод 42
Каузалгия 67, 230, 358. *См. также* Боль
Кашель 570
Квадриплегия 125
Квика проба 439
КГЭ *см.* Средняя концентрация гемоглобина в эритроците
Кетеле индекс 737
Кетоз 407
Кетоновые тела 407, 409
Кибернетика 171, 333. *См. также* Информация
А-киназа 24
Кинетоз 282
Кинин(ы) 524, 530, 540
Кининоген 530
Киноцилии 277
– обонятельные клетки 308
Кислород, адаптация к высоте 713
– акклиматизация 714
– алкалоз 621
– в мышцах при физической нагрузке 698
– высвобождение 613
– высотная болезнь 714
– зависимость 714
– доступность 630
– запасы в тканях 630
– использование 630
– кислородный долг 84, 630, 692, 699
– кислородотерапия 638
– коэффициент использования 631
– кривая диссоциации оксигемоглобина 610
– миокард 634
– мозг 633
– насыщение гемоглобина 610
– недостаточное снабжение 628, 711, 716
– отравление 638, 717
– парциальное давление в тканях 632–635
– патофизиология 613
– поглощение, принцип *Фика* 628
–– температурный эффект 629
– потребление организмом 660–662
–– *Дугласа* камера 662
–– при работе 692
–– тест 706
–– при подводном погружении 716
– транспорт 609–614
– у плода 609–614
– частота сердечных сокращений 691
Кислородная емкость крови 636
– недостаточность 711
–– длительная деполяризация мембраны 33
Кислородное голодание 636
Кислота, определение 616
– реакция диссоциации 616
Кислотность артериальной крови 617
– определение 617
– регуляция 620–622
– роль почек 621
– электрометрия 617
Кислотно-щелочное равновесие, адаптивные сдвиги 713
–– дисбаланс, почечная компенсация 803
–– компенсация 621, 622
–– кровь 616–624
–– метод *Аструпа* 623
–– нарушение 621
–– оценка 623, 624
–– при работе 694
–– роль почек 691
Кишечник 744, 772, 774, 779. *См. также* Тонкий кишечник; Желудочно-кишечный тракт
Кишечно-печеночная циркуляция 768
Кишечные миндалины 780
«Кишечный мозг» 741
Клапан(ы), аортальный 478
– атриовентрикулярный 478
– легочный 478
– нарушение работы 480
– полулунные 479
– стеноз 480
– трехстворчатый 478
Клетка(и) 9–25
– активный транспорт 14–17
– актиновые филаменты 10
– аппарат *Гольджи* 10, 19
– аргентафинные 758, 772
– белки 10, 19
– вкусовые 30
– возбуждение 30
– гемопоэтические 427
– главные 758
– гликолипиды 9
– гипероксия 638
– гранулы гликогена 11
– диффузия 11, 13, 18
– интерстициальные 405
– канальцевого эпителия 794
– концентрация ионов 11
– *Лейдига* 823
– лизосомы 10
– липидный бислой 9
– локальные химические агенты 22
– мембраны 9, 10. *См. также* Плазматическая мембрана
– мембранный потенциал 15, 16, 22
– метаболизм 11, 626
– миелоидного ряда 427
– микротрубочки 10, 19, 20
– митохондрии 10

– митральные 310
– Na-насос 14
– Na/K-насос 14–17
– обонятельные 308–310
– органеллы 10, 21
– ооцит 823
– Т-памяти 442, 448
– париетальные 758
– перигломерулярные 310
– плазматическая мембрана 9, 10
– плазматические 779
– плюрипотентные стволовые 427
– потенциал покоя 14
– проопиомеланокортинсинтезирующие 400
– промежуточные филаменты 11
– регуляция функций 22–25
– рибосомы 10
– *Сертоли* 823, 826
– слизистой кишечника 771–772
– слизистые 762, 772
– содержание Na 819
– супрессоры 442, 448
– термочувствительные 676, 677
– уровень готовности 654
– фосфолипиды 9, 10
– холодочувствительные 677
– холестерол 9, 10, 19
– цитозоль 11
– цитоскелет 10, 11
– энергетика 23, 24
– энергия, превращение 626, 653
– энтероциты 746–748
– ядро 10
Клетки-зерна 310
М-клетки 772
Т-клеточная система 441, 442
Климакс 841
Климат 718–720
Климатология 718–720
Клиренс креатинина 790
– определение 792
– ПАГ 806
Клитор 367, 824
Клочок 111
Клубочковая фильтрация 788–792
–– коэффициент 789
–– площадь 789
–– скорость 789
–– физиологические изменения 789
–– эффективное фильтрационное давление 788
Клубочково-канальцевое равновесие 795, 796
Коагулопатия 439
Коактивация 97, 338
Кобаламин 421
Когнитивная память, научение 161–163
Кожа, двухточечный порог 198, 199, 202
– кровообращение 558, 696
– органы чувств 197
– старение 841
– сужение сосудов 676
– тактильное ощущение 202
Коиннервация, кора мозга 544
Коитус 365, 366
Кокаин 304
Колипаза 777
Колит 781
Коллатеральная вазоконстрикция 551
Колониестимулирующие факторы 441
Колонки корковых нейронов 217, 218
Колориметрия, гемоглобин 607, 608
Колхицин 22
Комедиаторы 55
Комплемент 446–448
– альтернативный путь активации 446
– классический путь активации 446
– реакция связывания 446, 447
– роль в иммунитете 446
– факторы 446, 447
Компьютерная томография 142, 143
Конвекция, перенос тепла 671–673, 675
Конвергенция, задний корешок 212
– ноцицепция 226
– сенсорная система 185
Конверсионный невроз 223
Коннексон 66
Консолидация памяти 161
Контрактура 77, 87
Контраст зрительный 253
– одновременный 253
– усиление 186
Контрацепция 831
Контроллеры 337
Конусная модель газообмена 632
Концевые пластинки 51, 52
–– микроморфология 61
–– потенциал 51, 61, 62
Кора мозга; *см. также* Неокортекс
–– агранулярная 134
–– ампутация 218
–– ангиоархитектоника 134
–– ассоциативная 129
–– ассоциативные волокна 134
–– *Брока* центр 156
–– *Вернике* центр 156
–– височные области 376
–– вкусовой центр 307
–– внутрикорковые связи 134
–– вторичная зрительная 257
–– гетеротипическая 134
–– гистология 132–136
–– глиоархитектоника 134
–– гомотипическая 134
–– гранулярная 134
–– давление кислорода 633
–– двигательные области 118–125
–– звездчатые клетки 134–136
–– зрительная область 258, 260
–– зрительные нейроны 259, 260
–– и боль 229
–– интегральная область 261
–– изокортекс 132, 376
–– история изучения 118
–– капилляры 632
–– карты 118, 119, 133
–– колонки нейронов 217, 218
–– комиссуральные волокна 134
–– кониокортекс 134
–– кортикоталамический поток информации 135
–– кортикопетальные волокна 134
–– кортикофугальные волокна 134
–– кровоснабжение 141, 556
–– лимбическая 167
–– лобные доли 167–169
–– магнитоэнцефалография 141
–– медиаторы 136
–– мезокортекс 376
–– метаболизм 141, 142
–– миелоархитектоника 133
–– неокортекс 129, 374
–– ноцицепция 230
–– орбитофронтальная 311, 376
–– организация 132
–– островковая 376
–– первичная зрительная 257–260
–– пирамидные клетки 134–136
–– поверхность 132
–– потребление O_2 141, 142, 633
–– постцентральная извилина 216
–– префронтальная 167
–– премоторная 118
–– проекционные волокна 134
–– радиоавтография 601
–– расщепленный мозг 153, 154
–– регуляция кровообращения 543
–– связи 134
–– синаптическая активность 136
–– слои 132, 133
–– слуховая 293, 294
–– поле 5 218
––– 7 218, 262
––– 17 257
––– V1 257, 267, 273
––– V2 257, 260, 267
––– V3 257, 260, 261
––– V4 260, 273
–– соматосенсорные проекционные области 216–219
–– таламокортикальные волокна 134
–– толщина 132
–– третичная зрительная 257, 260
–– функции полушарий 154
–– хемиархитектоника 134
–– центры речи 155, 156
–– экстрастриарная зрительная 260, 261
–– электрическая стимуляция 216, 218
–– электрокортикограмма 136
–– электроэнцефалограмма 139–141
– надпочечников 400–405
–– глюкокортикоиды 400–403
–– минералокортикоиды 404
–– противовоспалительная реакция 402
–– реакция на стресс 402
Корзинчатые клетки 109
Коронарный хеморефлекс 536
Коронаросклероз 497
Кортиев орган 285
Кортизол 400–402, 824
– связывающий глобулин 420
Кортиколиберин 394
Кортикотропин 392
Корь 440
Космическая болезнь 722
Космические полеты 715, 722, 550
Косоглазие 268, 269
Кости, содержание Ca 819
Костный мозг 440
Косточки слуховые 284
Котранспорт Na^+ 773
Кофермент Q 627
Коэффициент диффузии 589
– объемной упругости 504
– отражения 748
– полезного действия 654
– турникетной боли 225, 226
– усиления 338
Красители 728
Крахмал 725, 775
Креатинфосфат 72, 84
Кретинизм 399
Кривая *Прайса–Джонса* 422, 423
– частотно-пороговой характеристики 291
Крипта 771, 779
Кровеносная система 498.

См. также Сосудистая система
-- и положение тела 549, 550
-- при подводном погружении 715
-- регуляция 525–544
-- температурный стресс 552
Кровеносные сосуды, амортизирующие 506
-- ауторегуляция тонуса 505
-- базальный тонус 528
-- *Бейлиса* эффект 505
-- внутригрудные 545
-- гидростатическое давление 517, 519
-- давление 503–506
-- действие альдостерона 540
--- брадикинина 530, 531
--- 5-гидрокситриптамина 531
--- гистамина 530
--- каллидина 531
--- норадреналина 530, 437
--- простагландинов 531
--- простациклина 531
--- серотонина 531
--- тромбоксана 531
-- диаметр 503
-- долговременная регуляция 538–541
-- емкостные 506, 507
-- закон *Лапласа* 503
-- изменение объема 528
-- коэффициент объемной упругости 504
-- кривые объем–давление 512
-- критическое давление закрытия 506
-- лимфа 524, 525
-- метартериолы 521
-- микроциркуляция 520–524
-- напряжение 503
-- нервная регуляция 528–530
-- обменные 506, 507
-- объем крови 508
-- отраженные пульсовые волны 513
-- пассивное растяжение 505
-- периодическое расширение 530
-- прекапиллярный сфинктер 521
-- проницаемость 524
-- пульсовые колебания объема 513
-- растяжимость 504
-- реактивная гиперемия 528
-- регуляция регионального кровотока 525–531
-- резистивные 506, 509
-- релаксация напряжения 505, 537
-- система калликреин-кинин 530
-- скорость пульсовой волны 513
-- сопротивление 506, 507
-- сосудистый тонус 505, 528
-- строение стенок 503
-- сфинктеры 506, 507
-- тонус покоя 505
-- трансмуральное давление 503, 516
-- тромбоз 519
-- шунтирующие 506, 507
-- эластичность 503
Кровообращение 498–566. *См. также* Кровоток
– артериальный отдел 509
– большой круг 498
– венозный отдел 516
– в коре мозга 141
– в матке 559
– в мышцах 558, 690
– в печени 556, 557
– в плаценте 559
– в плоде 559
– капилляры 498, 520
– кожное 558
– легочное 544–546
– малый круг 498
– мозговое 556
– патологические состояния 546–552
– портальное 556
– почечное 557, 786–788
– региональное (локальное), регуляция 525–531
– сердце 494, 533
– системное 454
-- регуляция 531–544
Кровоток 498–566. *См. также* Сосудистая система; Кровообращение
– адаптация к высоте 713
-- к физической нагрузке 696, 697
– ауторегуляция 526, 528
– барорецепторы 532
– и динамическая работа 690–692
– измерение 562
– коронарный 494
– регуляция 525–544
-- длительного действия 538–541
-- кратковременная 531
– рецепторы объема 815
– саморегуляция в почках 787
– тонкий кишечник 771
– центральная регуляция 541–544
– централизация 718
Кровь 414–449
– агранулоцитоз 430
– анемия 608, 733
– артериальное напряжение газов 593
– болезни 423, 424, 431
– буферная способность 617–620
– буферные основания 619
– вязкость 500, 415
– гематокрит 414, 415
– гемоглобин, концентрация 607
– гемолиз 425, 447, 449
– гиперволемия 414
– гиперхолестеролемия 725
– гиперлипопротеинемия 725
– гиповолемия 414
– гомеостаз 414
– дефицит оснований 620
– избыток оснований (BE) 620, 623
– кислородная емкость 609
– кислотно-щелочное равновесие 616–624
– лейкоз 423, 430
– лейкопения 427, 430
– лейкоцитоз 427
– лейкоциты 426–430
– лимфопения 429
– липолиз 429
– напряжение газов 593
– нормоволемия 414
– объем 414
– оксигенация 591–594
– оседание частиц 426
– панцитопения 424
– патология 423, 424, 431
– переливание 452
– полярография 593
– потеря 452
– просветляющий фактор 429
– регуляция pH 620–622
– ретикулоциты 424
– свертывание 432, 435
– содержание газов при физической работе 694
-- сахара 406–409
-- CO_2 616
– стандартный бикарбонат 623
– транспорт газов 609–614
– тромбоциты 430, 431
– факторы 435
– функции 414
– *Хамбургера* сдвиг 615
– хлоридный сдвиг 615
– эозинофилия 429
– эритропоэз 423, 424
– эритропоэтин 424
– эритроциты 422–426
Кровяное давление (артериальное давление, *см.*) 499, 511, 541
-- ауторегуляция 533
-- влияние возраста 547
--- положения тела 549–551
--- тренировки 552
-- волны *Майера* 547
-- и сон 547
-- измерение 560–562
-- гомеостатический механизм 533
-- патофизиология 548, 549
-- повышение 534, 549
-- понижение 548
-- почечная система регуляции 538
-- при боли 548
-- при приеме пищи 548
-- при физической нагрузке 692
-- пульсовая волна 545
-- сердечно-сосудистый шок 553–556
-- тоны *Короткова* 561
-- холодовой стресс 552
-- циркадианный ритм 547
-- чревные сосуды 557
Ксилозная проба 746
Кулон 818
Кумарин 726, 438, 439
Купула 277
– механика 279, 280
Кураре 56, 101
Кушинга болезнь (синдром) 401, 403, 548

Лабиринт вестибулярный 27
Лазящие волокна 108–110
Лактаза 783
Лактат 421, 494, 496, 527, 628, 695, 701, 703
Лактация 837
Лактогенная аменорея 397
Лактоза 725, 775, 783
Ламберта–Бэра закон 607
Ламинарное течение, кровеносные сосуды 501
Лангерганса островки 405, 407, 408
Ландольта кольцо 842
Лапласа закон 480, 503
Ларингэктомия 302
ЛГ *см.* Лютеинизирующий гормон
Леводофа 117, 127
Легкие; *см. также* Дыхание
– альвеолы 570
-- содержание газов 585–588
-- вентиляция 575, 576
-- газы 586, 587
– апноэ 589, 598, 602
– апнейзис 594
– артериальное напряжение газов 593
– асфиксия 589
– афферентная иннервация 546
– барорецепторы 546
– *Бора* уравнение 575
– брадипноэ 589
– вдох 595
– вентиляция 572–577
-- измерение 575
– вентиляционно-перфузионное соотношение 592
--- нарушение 584
– венозно-артериальные шунты 591
– воздухоносные пути 569

--- сопротивление 580, 581
– время контакта 589
– выдох 595
– газовый анализ 586
– газообмен 585–591
– газовое уравнение 586
– гиперпноэ 589
– гипервентиляция 588, 589
– гиповентиляция 588
– гипоксия 598
-- сужение сосудов 591
– давление водяного пара 587
– диаграмма давление–объем 583
– диспноэ 589
– диффузия газов 589
– диффузионная способность 589
– жизненная емкость 572, 584
– и врожденный порок сердца 591
– инспирация 595
– инсуфляция 576
– интегральный (body) плетизмограф 581
– коэффициент диффузии 589
– кривая чувствительности к CO_2 598
-- объем–давление 578
– кровообращение 544–546
– максимальная вентиляция 585
– мертвое пространство 574
--- вентиляция 575
– метод вымывания азота 574
-- разведения гелия 574
-- релаксационный 578
– местные различия в кровотоке 591
– механика дыхания 577, 585
– минутный объем 575
– неэластическое сопротивление 580, 583
– новорожденных 578
– нормовентиляция 588
– обструктивные нарушения 584
– объем форсированного вдоха 584
– объемы 571
– ортопноэ 589
– парциальное давление газов 587
--- CO_2 594
– перкуссия 569
– перфузия 545, 591
– плевральное давление 577
– пневмоторакс 578
– поверхностно-активные вещества 570, 571
– полярография 593
– постинспирация 595
– работа при дыхании 583
– растяжимость 579
– регуляция дыхания 594–601
– резервный объем воздуха 571
– респиратор 577
– рестриктивные нарушения 584
– рефлекс *Геринга–Брейера* 596
– рецепторы растяжения 596, 599
– сопротивление ткани 581
– сосуды 498, 544
– *Тебезия* вены 591
– тахипноэ 589
– тест *Тиффно* 584
– трансмуральное давление 545
– транспульмональное давление 578
– условия ТДОН 586
-- СТДС 586
– *Фика* закон 589
– функциональная остаточная емкость 572, 581
– *Хагена–Пуазейля* закон 580
– хеморецепторы 598
– химическая регуляция дыхания 597
– центральный ритмогенез 594–599
– эластическое сопротивление 577
– *Эйлера–Лилиестранда* феномен 591
– экспирация 595
– эмфизема 584
Легочное дыхание 567
Легочные сосуды 544
Легочный ствол 498
Лейкоз 427, 430
Лейкопения 426, 430
Лейкотомия 168
Лейкотриены 428, 429
Лейкоцитарные антигены человека (HLA) 442
Лейкоцитоз 426
Лейкопиты 414–430
– агранулоцитоз 430
– влияние физической нагрузки 694
– гранулоциты 427–429
– диапедез 427
– интерлейкин-1 429
– лейкопения 429, 430
– лимфоциты 427, 429, 430
– моноциты 427, 429
– патофизиология 430
– подсчет 430
– фагоцитоз 427, 428
– хемотаксис 427
– число 429
Лекарства в пищевых продуктах 728
Лецитин 777
Либидо 827, 834
Лиганды 231
Лигнины 782
Лизолецитин 777
Лизосомы 10
– распад гормонов 386
Лизоцим 447
Лимбическая система, афферентные связи 376
-- и настроение 374
-- и поведение 374–379
-- и побуждение к действию 374
-- и состояние тревоги 279
-- и эмоции 378
-- цепи возбуждения 376
-- элементы 376
-- эфферентные связи 376
Лимфа 525
Лимфатическая система 524, 525
Лимфатические узлы 345, 440, 524
Лимфоидная ткань 744
Лимфокины 441, 447, 448
Лимфоциты 429, 430
– иммунная система 440–442
– пищеварительный тракт 744
– предшественники 440, 442
М-линия 70
Линолевая кислота 724
Липаза 407, 764, 777
Липиды 9, 18, 19
– всасывание 777
– переваривание 777
– синтез 778
– фосфолипиды 777–779
Липолиз 411
Липопротеинемия 779
Липопротеины 407, 725, 19
– высокой плотности 725
– низкой плотности 19, 725
– очень низкой плотности 779
Литохолевая кислота 767
Лихорадка 684
Лобные доли, лейкотомия 168
-- лоботомия 168
-- опыт с отсроченным подкреплением 168
-- персеверация 167
-- поражение 167, 168
-- связи 167
Лоботомия 168
Локальный знак 99
– ответ 43
Локомоция 106
– ложная 106
Лучепреломление, глаз 245
Лютеальная фаза 829
Лютеальные клетки 405
Лютеинизация 828
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) 825, 826, 829–81
Лютеолиз 829

Магнитоэнцефалография 141
Майера волны 547
Макропсия 264
Макрофаги 429
Макроцитоз 423
Макула 277, 278, 787
Мальабсорбция 752, 779
– синдром 424
Мальтоза 775
Мальтотриоза 775
Малярия 424
Мамиллярное тело 376
Маниакальный синдром, ЭЭГ 155
Манометр 560–562
Марганец 727
Масса тела 708, 737, 738
– безжировая 738
Массаж 232, 233
Матка 367, 368, 835
– сосуды 559
Мегаколон 780
Мегалобласты 424
Мегалоциты 424
Медиальная зона гипоталамуса 369
Медиальный пучок переднего мозга 376, 379, 381, 678
Медиаторы, адреналин 54, 55, 348, 349, 411
– ацетилхолин 347
– базальные ганглии 113, 115, 116
– 5-гидрокситриптамин 54
– ГАМК 57, 59, 136
– глицин 54, 55
– глутамат 55
– дофамин 54, 55
– катехоламины 411
– кора мозга 136
– нейроны 353
– нейропептиды 131
– норадреналин 54, 55, 348, 411, 412
– пептиды 54, 55
– период действия 56, 57
– постсинаптические рецепторы 64–66
Медленно реагирующая анафилактическая субстанция 555
Медь 727, 733
Межклеточный шунт 794
Мезенцефальные животные 103, 104
Мезокортекс 376
Мезофагия 756
Мейсснера тельца 200
Мелатонин 412
Мембрана; *см. также* Клетка, Плазматическая мембрана
– активный транспорт 14–17
– антипорт 17
– базилярная 289
– везикулярный транспорт 19
– диффузия 11–14
– каналы 12
– мембранный потенциал 14
– Ca^{2+}-насос 15, 19
– Na^{+}-насос 14

– Na/K-насос 14–17
– органеллы 10
– поляризация 42
– постоянная времени 40
–– длины 42
– проводимость 30
– проницаемость 12, 14
– рейснерова 289
– симпорт 17
– транспортные белки 12, 14
Мембранные каналы 35–40
Мембранный потенциал 26, 51
Менопауза 832, 842
Менструальный цикл 825, 827–830
–– работоспособность 704
–– температура тела
Меньера синдром 282
Меркеля диск 200
Мертвое пространство, анатомическое 574
–– *Бора* уравнение 575
–– вентиляция 575
–– измерение 574
–– физиологическое 575
Местные анестетики 40, 47
Метаболизм; *см. также* Интенсивность обмена веществ
– анаэробный 626–628, 690
– аэробный 626–628, 690
– двигательная кора 125
– интенсивность 399, 654–657
– интенсификация 723
– кора мозга 141, 142
– постагрессионный 659
– при динамической работе 690
– рабочий 656
– структурный 683
– температурная зависимость 655
– углеводов 399
– уровень активного обмена 654
–– поддержания 654
Метаболиты и вазодилатация 527
Метаболический ацидоз 407
– диабет 395
Металлы, примеси 728, 733
Метан 745
Метартериолы 521
– вазомоторика 528–530
– симпатические сосудорасширяющие волокна 529
Метгемоглобин 425, 605
Метеоризм 744
N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин 117
Метод вымывания азота 574
– *Короткова* 561
– локальной фиксации потенциала 35–38
–––– почечные канальцы 793
– разведения 564
–– гелия 574
Метэнкефалин 350
Механорецепторы быстроадаптирующиеся 199
– гистология 200
– диск *Меркеля* 200
– кодирование 200–202
– кожные 199–202
– медленно адаптирующиеся 199
– низкопороговые 199, 200
– окончание *Руффини* 200
– плотность иннервации 202
– рецептивные поля 202
– тельца *Мейсснера* 200
–– *Пинкуса–Иггo* 200
–– *Пачини* 199, 200
– БА 199
– МА 199
– МА-I 200
– МА-II 200
– ТП 199
Механорецепция; *см. также* Осязание
– кожная 197–202
– порог 197
– пространственное разрешение 198
– психофизика 197
Миастения 57
Мигреневые фосфены 239
Мидриаз 242
Миелоархитектоника 133
Микроворсинки 747, 779
Микрогравитация 722
Микронейрография 195, 196, 200
Микропсия 264
Микросаккады 237
Микроспектрофотометрия 248
Микротрубочки 20
Микроциркуляция 520–524
– обмен газов 630
Микроцитоз 423
Микроэлементы 727
– потребность 733
Микседема 399
Миндалевидное тело 377
Миндалина 116, 377
– разрушение 377
– функция 377
– эпилепсия 377
Минералокортикоиды 404, 405, 782
Минутный объем дыхания 575
Миогенные пейсмекеры, желудок 757
Миоглобин 610
– буферная функция 630
– диффузия кислорода 631
– запас O_2 629
Миоз 242
Миозин 20, 70–72
Миокард 455. *См. также* Сердце
– гипертрофия 636
– гипоксия 633, 634, 636
– давление кислорода 632, 634
– недостаточность 497
– содержание миоглобина 630
Миома 841
Миометрий 836
– действие окситоцина 392
Миопия 244
Миотом 211
Миотония 78
Миоэлектрический двигательный комплекс 743
Миозпителий 391
Мировосприятие 235
Митохондрии 10
– биологическое окисление 626–628
– матрикс 626
– напряжение O_2 633
Митральный клапан, стеноз 548
Мицеллы 767, 768, 778
Модальность, качество 187
– ощущения 187
Модуляторы синаптические 54, 55
Модуляция, боль 227
Мозг древний рептилий 375
– височная кора 376
– «кишечный» 741
– лобная доля 376
– новый млекопитающих 375
– обонятельный 375
– старый млекопитающих 375
Мозговая локализация 130
Мозговое вещество надпочечников 350, 412
Мозжечок 107–112
– адиадохокинез 112
– архицеребеллум 111, 280
– афферентные связи 111
– атаксия 281
– вестибуло-окулярный рефлекс 109
– вестибулоцеребеллум 111
– вестибулярные связи 281
– гранулярный слой 108
– двигательная адаптация 108
– двигательное научение 110
– *Дейтерса* ядро 111
– дизартрия 112
– дисметрия 112
– звездчатые клетки 109
– зоны 110
– зубчатое ядро 111
– интенционный тремор 112
– интерпозитное ядро 111
– клетки *Гольджи* 108
–– *Пуркинье* 108, 109
– клочок 109, 111
– корзинчатые клетки 109
– лазящие волокна 108–110
– листки 108
– микростроение 108–110
– модульная организация 109
– молекулярный слой 108
– мшистые волокна 108–110, 112
– нейронные функции 108–110
– иорадренергические волокна 109
– область червя 111
– околоклочок 111
– отдача 112
– палеоцеребеллумм 111
– параллельные волокна 108
– передняя доля 111
– пластичность 110
– повреждения 112
– понтоцеребеллум 112
– пробковидное ядро 111
– продольные полоски 109
– серотонинергические волокна 109
– сигнал ошибки 111
– соматотопическая организация 110, 111
– спиноцеребеллум 111
– строение 108–111
– торможение 109
– узелок 111
– центральная вестибулярная система 280
– шаровидное ядро 111
– эфферентные связи 111
– ядра 109, 111
– язычок 111
Молибден 727
Молоко, образование 396
Молокоотделение 837
– рефлекс 391
Молоточек 284
Молочная кислота 421, 494, 496, 527
–– при недостатке O_2 628
–– при работе 695
–– при утомлении 84, 701, 702
Молочные железы 391, 837
Монистическая концепция 179, 195
Моноаминергическая система 379–382
Монокины 441, 448
Моноклональные антитела 441
Монооксид углерода (CO) 614
Моносахариды 725, 775
Моноциты 427, 429, 447
Морская болезнь 721
Морфин 232
Мостик *Уитстона* 561
Мотилин 743
Мотонейроны гомонимные 93
Моторная апраксия 158
Моча, механизм концентрирования 807–809
– глюкозурия 799
Мочевая кислота 804

Мочевина 659, 804
Мочевой пузырь 361–364
— автоматическое опорожнение 363
— иннервация 362
— недержание мочи 363
— параплегия 363
— строение 362
— тетраплегия 363
— цистометрограмма 362
Мочеиспускание 361–364
Мошонка 824
Мускарин 347
МФТП *см.* N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
Мшистые волокна 108–110, 112
Мышечные веретена 91–98
— вторичные окончания, функции 93
— предварительное растяжение волокон 93
— распределение 92
— растяжение 92
— рецепторные функции 92, 93
— строение 91
— физиомоторные нервные волокна 92, 93
— число 92
Мышца(ы) 69–86
– актин 69–73
– актомиозиновые нити 72, 73
– амиотрофичный склероз 79
– анаэробный метаболизм 72, 83, 84, 708
– аннулоспиральные окончания 91
– ауксотоническое сокращение 79
– афферентная иннервация 91
– ацидоз 84, 702
– аэробный метаболизм 72, 83, 84, 708
– белые волокна 72
– волокна группы Ia, 91
— II 91
– вторичные окончания 91, 93
– высвобождение Ca^{2+} 75–77
– вязкоупругость 86
– гладкая 85, 86. *См. также* Гладкая мышца
– гипоксия 636, 637
– глазные 237
– гликолиз 84
– гортанные 298
– двигательная единица 77, 78
– двигательные волокна 91
– двигающие зрачок 242
– действие Ca^{2+} 73–77
– денервационная атрофия 78
– диаграмма 569
– дистрофия 78
– длина 79, 95, 335
– дыхательные 568
– закон «все или ничего» 76
– H-зона 70
– изометрическое сокращение 71, 79
– изотоническое сокращение 81
– иннервация 91–93
– интрафузальные волокна 91–93
– кальциевый переключатель 74
– капилляры 632
– креатинфосфат 72
– кислородный долг 84
– контрактура 77, 86
– кровообращение 558
– лактат 84, 695, 701
– M-линия 70
– максимум изометрического сокращения 80
– медленные волны 86
— волокна 72
– межреберные 545
– метаболизм 690
– механизм сокращения 69–72
– механика 79–83
– миогениая активность 85
– миогенные ритмы 86
– миозин 69–72
– миотония 78
– миофибриллы 69
– морфология 91–93
– мощность 83
– мышечные волокна 91–93
– нагрузка 82, 83
– оцепенение 77
– параллельная упругость 80
– парциальное давление O_2 635
– пейсмекеры 86
– первичные окончания 91
– перфузия при работе 696, 698
– *Z*-пластинка 69, 70
– полиомиелит 79
– поперечные трубочки 74
— мостики 70
– потребление O_2 630
– превращение энергии 83, 84
– предел утомления 699
– при акклиматизации 715
– при статической работе 696
– продольная система 74
– реакция на растяжение 86
– регуляция длины 335
– релаксанты 56, 577
– рефлекторный тонус 78
– рефрактерный период 76
– саркомеры 69, 70
– саркоплазматический ретикулум 74
– сердечная *см.* Сердце
– T-система 74
– сокращение 69–83, 73–79
– сопряжение возбуждения и сокращения 86
– сосудорасширяющие волокна 636
– среднего уха 289
– стремя 289
– строение 91–93
– суммация 75
– теория скользящих нитей 69–73
– теплота 83
– терминальные цистерны 74
– термочувствительность 677
– тетанус 76, 79
– тонус 78, 107
– тропомиозин 74
– тропонин 74
– трупное окоченение 73
– утомление 77, 84, 701
– *Фенна* эффект 83
– *Хилла* соотношение 82
– цилиарная 243
– черепловидные 298
– щелевые контакты 85
– экстрафузальные волокна 91–93
– электромиография 78
– энергетика 83, 84
– энергия сокращения 71–73
– эффективность 83
– эфферентная иннервация 91
Мышьяк 727
Мюллеров проток 823
— ингибирующий фактор (ФИМП) 823, 824

Нагрузка 688
– и высота 711
– психическая 697
– стресс 703
– ускорение 721, 722
НАДН *см.* Никотинамиддинуклеотид
Наковальня 284
Налоксон 231
Напряжение 688
Наркотики 232, 231
Ca^{2+}-насос 15, 19
Na^{+}-насос 14
Na/K-насос 14–17, 29
Натрий, баланс 818
– всасывание 772
– сопряженный транспорт 773
Научение 158. *См. также* Память
– двигательное 110
– и гетеросинаптическое облегчение 60
Небелковый азот 422
Невесомость 715
Невралгия 67, 230. См. также Боль
Невромные боли 67
Невропатия 67
Недержание мочи 363, 364
Недрожательный термогенез 675
Незамкнутая система 335
Нейрогипофиз 389
Нейролептики 382
Нейроны АДГ-образующие 389, 390
– адренергические 348, 351, 355, 358, 360, 361, 379
– вазопрессинергические 360
– вегетативные 356
– вставочные 359
– двигательные 359
– дофаминергические 117, 279, 380
– дыхательные 595
– зрительной коры 259
– инспираторные 595
– интернейроны 355, 679
– катехоламинергические 381
– колонки 217, 218, 259
– конечные интегрирующие 372
– коры 134–136, 217, 218
– лицеспецифичные 261
– мультирецептивные 211
– нетермочувствительные вставочные 681
– норадренергические 348, 360, 361, 379–381
– ноцицептивные 211, 218
– окситоциинергические 361
– особые 370
– парасимпатические 345
– пептидергические 116, 360, 361
– постганглионарные парасимпатические 345
– преганглионарные 359
— симпатические 344
– проприоспинальные 101
– простые 218
– релейные 212
– референтные 681
– серотонинергические 360, 261, 380
– сетчатки 251–253
– синаптические 355
– сложные 218
– слуховые 294, 295
– сосудосуживающие 357
– сравнения 681
– таламические 215
– температурные афференты 679
– тепловые 676
– термореагирующие 635
– терморецептивные 218
– термочувствительные 677
– холинергические 116
– холодочувствительные 677
– ядер заднего столба 212
– W 252, 254
– X 252, 254
– Y 252, 254
Нейротензин 350
Нейротропные вирусы 22
Нейрофармакология 382

Нейрофизины 390
Нейроэндокринная цепь регуляции 388
Нейроэндокринология 388
Нейтрофильные гранулоциты 447
Некроз 718
Неокортекс; *см. также* Кора мозга
– ассоциативная кора 129
– биохимическое разграничение зон 131
– локализация 129
– мультисенсорное отражение 131
– неспецифичная кора 129
– определение 132
– регуляция сердечно-сосудистой системы 543
– френология 129
– функциональное подразделение 130
– центр речи 130
– человека 131
– эквипотенциальность 129
– энцефализация 131
Неостигмин, глаз 244
Неостриатум 379
Непереваримость 779
Непирамидная система 107
Неподавляемая инсулиноподобная активность 395
Нерв(ы), блокада 232
– блуждающие 213, 309, 298, 532, 535, 599, 741, 754–757, 761, 763, 765, 768, 770
– большой каменистый 240
– бронхи 568
– возвратный 298
– вестибулярный 277
– верхний гортанный 298
– глазодвигательный 345
– депрессорные 532
– каротидного синуса 532, 534
– лицевой 213, 305–307, 345
– нижний гортанный 298
– норадренергические симпатические 675
– ресничный 242
– седалищный 358
– сердечные депрессорные 532
– слуховой 291
– сосудосуживающие 528
– срединный 358
– тройничный 212, 213, 239, 308, 309, 677
– черепно-мозговые 305
– языкоглоточный 305–309, 345, 532, 599, 754
Нервные волокна, аксонный транспорт 20–22
–– группы Ia 91
––– Ib 92
––– II 91
––– III 228
––– IV 228
–– диаметр 45, 47
–– классификация 45
–– метаболизм глюкозы 407
–– скорость проведения 44, 45
–– слуховые 292
–– сосудорасширяющие 636
–– типы 45
–– фузимоторные 92, 93
–– функции 45
Нернста уравнение 27
Несахарный диабет 316, 391, 798, 821
Неусвояемость 779
Нефрон 785, 789
Нефротический синдром 822
Нефротоксины 809
Нидация 835
Никотин 347, 536
Никотинамид 726
Никотиновая кислота 726, 731
Никотинамиддинуклеотид восстановленный (НАДН) 627
Нистагм 237
– вестибулярный 281, 282
– горизонтальный 281
– диагностическое значение 281, 282
– калорический 282
– оптокинетический 237
– поствращательный 281
– спонтанный 282
Нистагмограмма 282
Новорожденные, давление в плевральной полости 578
– лихорадочная реакция 684
– терморегуляция 681, 682
Номограмма 623, 624
– кислотно-щелочное равновесие 623
– напряжение CO_2 623
Норадреналин 411, 412, 54, 55
– блокада рецепторов 348
– вегетативная нервная система 348
– действие на кровеносные сосуды 530
–– на систему кровообращения 537
–– на метаболизм 350, 351
–– общее 350, 351
Норма, определение 707
Нормовентиляция 588
Нормоцит 423
Ноцицептор(ы), афферентное проведение 228, 229
– висцеральные 228
– возбуждение 227
– генераторный потенциал 228
– десенситизация 228
– кожа 228
– модальность 227
– мышцы 228
– определение 226
– рецепторные потенциалы 228
– структура 227
– трансдукция 227
– трансформация 227
– чувствительность 230
Ноцицепция 100
– дивергенция 230
– кора мозга 229
– определение 226
– патофизиология 229–231
– путь 229
– проецируемая боль 229
– таламус 228
– теория 226
– центральное проведение 228
Ночная работа 704
Ночные кошмары 149
– страхи 149
Нуклеопротеины, тонкий кишечник 777
Нулевые клетки 442
Ньютона закон 668

Облегчение, гетеросинаптическое 60
– и научение 60
– пресинаптическое 63
– при суммации 58
– синаптическое 63
Облегченная диффузия 751
Обменные сосуды 506, 507
Обморожение 676
Обморок 550, 555
– вазовагальный 716
– при подводном погружении 716
– тепловой 685
Обоняние 307–3111
– адаптируемость 304, 309
– аносмия 309, 311
– гедонические компоненты 311
– гипосмия 309, 311
– какосмия 311
– *Кальмана* синдром 309
– качество запаха 308
– классификация 305
– клетки-зерна 310
– кодирование 309
– обонятельная луковица 308, 310, 376, 379
– орбитофронтальная кора 311
– обонятельный тракт 311
– паросмия 311
– перекрестная адаптация 309
– пириформная доля 311
– порог распознавания запаха 312
– препириформная кора 311
– сенсоры 310, 308
– функциональные нарушения 311
– центр обработки информации 310
–– связи 311
– чувствительность 305, 309
– электроольфактограмма 308
– эмоциональный компонент 311
Обонятельная слизистая 308
Обонятельный мозг (риненцефалон) 375
– тракт 311
– эпителий 308, 310
Образ тела 197
Обратная релаксация напряжения 537
Общая периферическая сопротивляемость 507
Общий желчный проток 766
Объем крови, влияние барорецепторов 535
–– измерение 564, 565
–– «линия обороны» 541
Овершут 29
Овуляция 828, 829, 835
Оглушение, обратимое 720
– стабильное 720, 721
Ожирение 316, 320, 725, 730
– диета 736
– как фактор риска 737
Окисление биологическое 626–628
Окислительное фосфорилирование 84
Околоклочок 111
Окончание *Руффини* 200
Оксигемоглобин 605, 610
– и pH 619
Окситоцин 390–392, 830
Олигосахариды 9, 775
Олигурия 809
Ома закон 502
Омужествление 403, 824
Онкотическое давление 417
–– капилляры 522
–– плазмы 522
Ооциты 823, 830
Оперантное научение 160, 161
Опиаты 231, 232
Оплодотворение 835
Опсин 248
Опсонизация 443, 447, 448
Оргазм 368, 834
Органеллы 10, 19
Орган(ы) кортиев 285
– интенсивность метаболизма 660
– потребление кислорода 628–630
– содержание воды 817
– слуха 277
Ориентировочная реакция 159
Ортопноэ 589
Ортостатическая гипотония 550
Ортостатический коллапс 550, 555
– обморок 550
Оседание эритроцитов 426

Осморегуляция 815, 816
Осморецепторы 391, 815
Осмотический гемолиз 425
– градиент 751
Осмотическое давление, плазма крови 416
Основания, буферная функция 620, 623
– дефицит 622
– избыток 620–623
– определение 616
– реакция диссоциации 616
Остановка дыхания 598
Остаточный кальций 63
– объем, легкие 571
Остеокласты 409, 820
Остеопороз 402, 833, 842
Островки *Лангерганса* 405, 407, 408
Острый живот 835
Осязание; *см. также* Механорецепция
– волоски *Фрея* 197, 198
– двухточечный порог 198, 199, 202
– клинический тест 198
– пространственное разрешение 198
– психофизика 197
Отек 822
– капилляры 524
– клеточный 416
– интерстициальный 418
– легких 639
– местный 525
– тройная реакция 530
Отдых, и работоспособность 704
Отолитовая мембрана 277
Отолитовый аппарат 277
Отравление CO 614
– O_2 638, 717
Отторжение трансплантата 448
Оубаин 14
Офтальмоскоп 245
Оценка времени реакции 110
Оцепенение 77
Очки 245
Ошибки, система управления 335
Ощущение(я) 187
– боли 226
– *Вебера* закон 188
– вкуса 304
– гипотеза порога 195
– голода и жажды 312
– движения 206
– желудочно-кишечная система 206
– зрительная аналоговая шкала 194
– избирательность 192
– интенсивность 192
– качество 187
– классификация 181
– легочная система 205
– межмодальное сравнение 194
– метод пределов 190
–– настройки 191
–– постоянных стимулов 191
– модальность 187
– номинальная шкала 193
– обнаружение сигналов 191
– общие 205
– определение 178
– поведенческие эксперименты 190
– позы 206
– порог 195
– порядковая шкала 193
– почечная система 206
– психометрическая функция 191
– психофизика *Стивенса* 192, 193
– пять классических 187
– равновесия 277–283
– сердечно-сосудистая система 205
– силовая функция 194
– силы 207
– сравнение 194
– теория принятия решений 191
– тепла 202–204
– температуры 202–205
– условная шкала 193
– характеристики 187
– химические 304
– холода 202–205
– шкала различимости 195
– шкалы 193

ПАБК-проба 765
Палеокортекс, регуляция сердечно-сосудистой системы 544
Память 158–167
– амнезия 163–165
– антероградный синдром 163
– ассоциативное научение 159
– биологическое значение 158
– вегетативная нервная система 160, 161
– вторичная 162, 163
– габитуация 159
– генетическая 166
– гиппокамп 163
– декларативная 163
– долговременная 161, 163, 167
– емкость 158
– забывание 161 163
– знания 159, 163
– иммунологическая 166, 440
– историческая амнезия 165
– классический условный рефлекс 159
– когнитивная 159, 161
– консолидация 161, 166
– кратковременная 161, 167
– лимбическая система 163
– нарушения 163–165
– неассоциативное обучение 159
– недавняя 163
– нейрохимические механизмы 166, 167
– оперантный условный рефлекс 160
– ориентировочная реакция 159
– отдаленная 163
– первичная 162, 163
– поведенческая 165
– проактивное ингибирование 163, 167
– процедурная 163
– ревербирующее возбуждение 166
– ретроактивное ингибирование 163, 168
– ретроградная амнезия, синдром 163
– семантическая 163
– сенситизация 159
– сенсорная 161
– *Скиннера* камера 160
– третичная 163
– энграмма 161
– эпизодическая 163
Пангипопитуитаризм 395
Панкреатит 765
Панкреатическая недостаточность 779
Пантотеновая кислота 727
Панцитопения 424
Паравермальные области 112
Параганглии 599
Паракринные гормоны 386, 412
Параллельные волокна 108–110
Парамедианная ретикулярная формация 238
Параплегия 101, 102, 125, 365, 363
– и терморегуляция 685
Парапсихология 179
Парасимпатическая система 343–346
–– ВИП 350
–– влияние на органы 345, 346
–– краниосакральная система 343
–– нейрогуморальная передача 347–350
–– регуляция слюноотделения 753
Парасимпатические сосудорасширяющие волокна 529
Парасимпатолитики 347, 348
Парасимпатомиметики 347, 348, 676
Паратиреоидный гормон (паратгормон) 409, 410, 774, 820
Парестезия 67
Паркинсона болезнь 115, 117, 127, 379
Пароксизмальная тахикардия 534
Паросмия 311
Паротит эпидемический 440
Парциальное давление газов 587, 609
Пачини тельца 199
Пейеровы бляшки 345, 744
Пейсмекеры 455–462
– гладкие мышцы 85
– искусственные 457
– сердце 455
Пектины 782
Пентагастрин 762
Пепсин 760, 776
Пепсиноген 760
Пептид(ы) 54, 55
– ангиотензин 55
– вазоактивный интестинальный (ВИП) 55
– желудочно-кишечного тракта 741
– индуцирующий дельта-сон 152
– канальцевый транспорт 804
– нейромедиаторы 54, 55
– рилизинг-гормон лютеотропного гормона 55
– соматостатин 55
Пептидазы 764, 776
Первичная моторная область 118
– половая ткань 823
Переваривание 740
Перегородка 376
Передача возбуждения межклеточная 51–68
– химическая синаптическая 51–57
– электрическая 66, 67
– эфаптическая 67
Переднебоковой канатик 678
Переедание 320
Переливание крови 452
–– иммунные реакции 449–452
Перенос, зрение 268
– тепла, излучение 672
–– испарение 672
–– конвекция 672, 675
–– коэффициент 672
Переносимость нагрузки 700
Переохлаждение 676
Перерезка мозга 678
– переднего мозга 381
– спинного мозга 209, 361, 544
– ствола мозга 335, 360, 594, 678
Перерыв (разрыв) спинного мозга 102, 208, 209, 359, 361, 364, 366
Перерывы в работе 701
Перилимфа 277
Периметрия 264