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 Work
London Paris Tokyo HongKong

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса

ИЗДАНИЕ 2-е, ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ

В 3-х томах

ТОМ 2

Перевод с английского
канд. мед. наук Н. Н. Алипова,
канд. биол. наук О. В. Левашова и
канд. биол. наук М. С. Морозовой
под редакцией акад. П. Г. Костюка

МОСКВА «МИР» 1996

ББК 28.903
Ф50
УДК 612

Авторы: М. Циммерман, В. Ениг, В. Вутке, Х. Вайс,
В. Елькман, Х. Антони, Э. Вицлеб, Г. Тевс, Й. Гроте

Ф50 **Физиология человека.** В 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ./Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса.– М.: Мир, 1996.–313 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 том 2 вошли главы по нервной и гуморальной регуляции, физиологии кровообращения и дыхания.

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

ББК 28.903

Редакция литературы по биологии

Издание выпущено в свет при содействии Комитета РФ по печати

ISBN 5-03-002546-4 (русск.)
ISBN 5-030002544-8
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 New York Tokyo
© перевод на русский язык, коллектив переводчиков, 1996

Часть IV

ПРОЦЕССЫ НЕРВНОЙ И ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Глава 15

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ

М. Циммерман

Многие процессы, протекающие в организме человека, носят характер регуляторных и служат для поддержания определенного состояния [1, 4, 5, 8, 14]. В качестве примеров можно назвать регуляцию температуры тела, уровня кровяного давления, положения тела в гравитационном поле. В медицине для регуляторных процессов, поддерживающих постоянство рабочих параметров в организме, применяется термин **гомеостаз.** Все эти процессы регуляции осуществляются, главным образом, при участии нервной системы и/или эндокринной системы.

Для адекватного описания биологических регуляторных процессов можно использовать язык разработанной в технике **теории управления** [7, 10, 11]. Аналогичный подход – применение понятий теории информации – позволил существенно продвинуться в изучении процессов биологической коммуникации (см. гл. 7). Оба этих научных направления (теория управления и теория информации) вместе составляют область **кибернетики** – науки, объединяющей в себе сферы техники, физиологии, психологии и социальных дисциплин [5, 13].

С целью введения в основы теории управления ряд спинальных двигательных функций будет описан в следующих разделах на языке технических систем управления.

15.1. Основные элементы цепей управления в биологии и технике

Отличия рефлексов от систем управления

Многие функции живых систем, отнесенные в классической физиологии к **рефлексам**, можно рассматривать и как **регуляторные процессы.** Например, рефлекс растяжения скелетных мышц (см. гл. 5) в этом смысле есть система регуляции длины мышцы [3, 6, 9, 22], поскольку при всяком растяжении мышцы и, следовательно, изменении ее длины данный рефлекс противодействует возникшему нарушению, вызывая сокращение мышцы. Точно так же барорецепторный рефлекс может рассматриваться как компонент процесса регуляции артериального кровяного давления. Рефлекс Генри–Гауэра есть проявление регуляции объема воды в организме. Кожные вазомоторные рефлексы, возникающие в ответ на изменения температуры кожи, служат частью системы температурной регуляции.

Однако в классическом описании рефлекса [«стимул» действует на некий «центр рефлекса», вырабатывающий «ответ» (обычно стереотипный) (рис. 15.1, *А*)] его регуляторная функция не отмечена. Данное описание нельзя считать полным, поскольку в нем не учтены два момента:

1) рефлекторный ответ, в свою очередь, действует на стимул, т. е. рефлекс – это процесс **с обратной связью** (обозначено на рис. 15.1, *А* красным);
2) **поток информации** в системе с обратной связью **непрерывен** и возникает не только в ответ на внезапный стимул в эксперименте

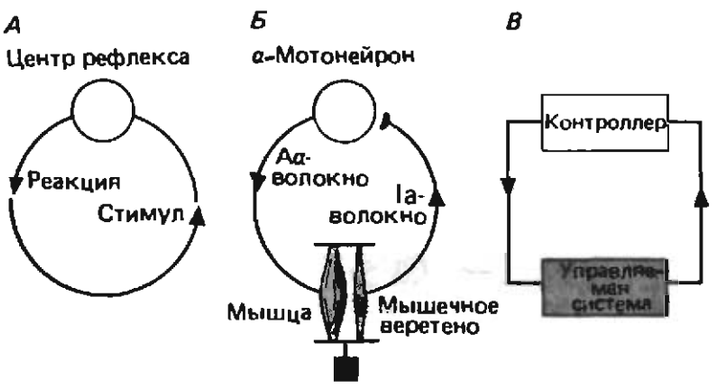


Рис. 15.1. Схемы функций с обратной связью. *А*. Схема обобщенного рефлекса с обратной связью (красный цвет) между реакцией (рефлексом) и стимулом. *Б*. Рефлекс растяжения (только моносинаптический компонент), в котором обратная связь достигается за счет параллельного расположения (красные линии) экстрафузальной мускулатуры и мышечного веретена. *В*. Простейшая блок-схема цепи управления для поддержания постоянного значения переменной

(например, постукивание молоточком при проверке соответствующего рефлекса).

В случае рефлекса растяжения скелетной мускулатуры цепь обратной связи замыкается посредством механического сопряжения (параллельного расположения) экстрафузальных мышечных волокон и мышечных волокон в мышце (рис. 15.1, *Б*). В этой цепи обратной связи поток информации непрерывен за счет того, что как мышечные веретена, так и α-мотонейроны постоянно генерируют электрические разряды, частота которых зависит от силы воздействия на мышцы гравитационного поля Земли.

Если рассматривать ситуацию с такой точки зрения, то становится ясно, что многие рефлексы предназначены для поддержания постоянства **физиологических параметров** или для их регуляции. Когда заданный физиологический параметр несколько изменяется, рефлекс (или регуляторное действие) возвращает его к нормальному значению. Поэтому анатомическая схема рефлекса растяжения должна быть дополнена блок-схемой **системы управления** (рис. 15.1, *В*). Согласно этой блок-схеме, контроллер и регулируемая им система связаны таким образом, что влияют друг на друга (управляемая система включает все устройства, участвующие в процессе регуляции). Разумеется, есть и такие биологические схемы управления, которые проявляются не как рефлексы.

Структура системы управления

Блок-схема, представленная на рис. 15.1, *В*, более подробно изображена на рис. 15.2, *А*. Она иллюстрирует основные понятия теории управления [5, 7, 8, 10, 11]. Рассмотрим их на примере системы для регуляции температуры в комнате.

Параметр, который нужно поддерживать на постоянном уровне (в нашем примере – комнатная температура), называется **управляемой переменной**. Физические устройства, участвующие в процессе регулирования, составляют **управляемую систему** (комната и нагреватель). Значение управляемой переменной измеряется **датчиком** (термометром). Датчик передает соответствующий **сигнал обратной связи на контроллер** (термостат). Контроллер сравнивает сигнал обратной связи с **эталонным сигналом** (получаемым с помощью селектора температуры), который соответствует **контрольной** (заданной) **точке** для данной схемы (желаемой температуре). Если сигнал обратной связи отличается от эталонного сигнала и зафиксирована **ошибка**, контроллер начинает осуществлять коррекцию. Он посылает **сигнал управления** на устройство, обеспечивающее необходимое изменение создавшейся ситуации, – управляющий элемент, или **эффектор** (нагреватель с регулируемым тепловым потоком). Сигналы управления передаются непрерывно до тех пор, пока сигнал обратной связи и эталонный сигнал не уравняются. Источники возмущений, т. е. факторы, вызывающие отклонение регулируемой (управляемой) переменной от контрольного значения (заданной точки),

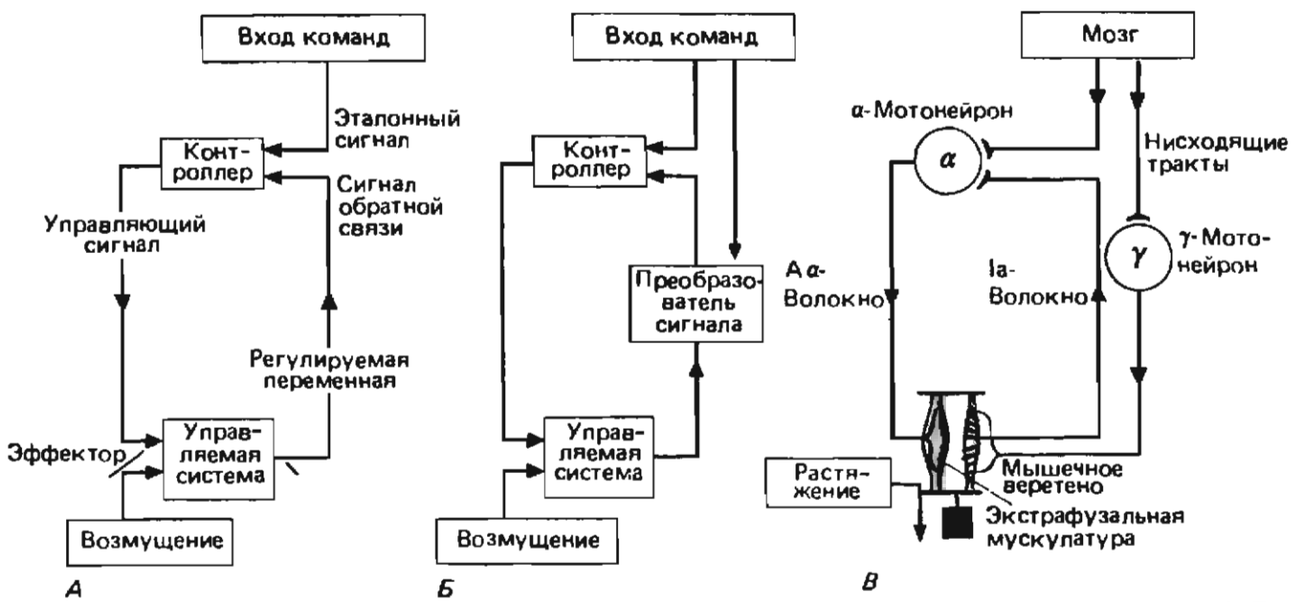


Рис. 15.2. Схемы систем управления – универсальная (*А*) и применимая к рефлексу растяжения (*Б*). *А*. Блок-схема простой цепи управления. *Линии со стрелками* показывают направление, в котором элементы схемы (контроллер, управляемая система) взаимодействуют за счет потока информации. Сигнал обратной связи дает контроллеру сведения о состоянии управляемой переменной, постоянство которой нужно поддерживать. *Б*. Блок-схема более сложной цепи управления (красным показаны добавочные детали, которых нет в *А*). В данном случае в противоположность *А* эталонный сигнал влияет как на контроллер, так и на преобразователь сигнала обратной связи. *В*. Схема спинального рефлекса растяжения; вход соответствует нисходящим путям из мозга. Схема показывает точки соответствия цепи на *Б*

могут быть разными; в данном случае это потеря тепла или утечка тепла из комнаты.

Таким образом, *важнейшее свойство системы управления — это наличие обратной связи, позволяющей автоматически корректировать любое отклонение управляемой переменной от требуемого значения.* Поскольку главное назначение обратной связи состоит в минимизации отклонения управляемой переменной от контрольной точки, применяют термин *отрицательная обратная связь.*

Системы без обратной связи. Стандартные элементы системы управления могут составлять и незамкнутую систему, без обратной связи (например, такую, в которой не вырабатывается сигнал, соответствующий значению температуры). В данной системе могут компенсироваться только такие внешние возмущения, которые известны заранее (например, установленная величина охлаждения в течение ночи), но не различные неожиданные возмущения (например, тепловые потери из-за изменения погоды или случайного открывания окон и дверей).

Регуляторы и следящие системы. До сих пор мы рассматривали способность системы управления поддерживать управляемую переменную на одном и том же заранее заданном уровне. Подобные системы управления обычно называют регуляторами. Рассмотрим теперь такой режим работы, при котором **заданное значение может быть изменено** произвольным образом. Например, мы меняем заданную точку, когда поворачиваем ручку регулировки на термостате для обогревания комнаты. Реакция контроллера на изменение эталонного сигнала в целом такая же, как на изменение сигнала обратной связи. В данном случае измеряется различие между двумя сигналами, после чего эффектор воздействует на регулируемую переменную до тех пор, пока она не достигнет нового требуемого значения. Такие системы управления, в которых за счет обратной связи регулируемая переменная будет следовать за изменением контрольной точки (заданного значения), называют **сервомеханизмами** или следящими системами.

Рефлекс растяжения — система для регуляции длины мышц

Изолированный препарат мышцы обладает упругостью, т. е. растягивается, когда к нему прикладывают силу (рис. 15.3). Соотношение между напряжением мышцы T и ее длиной L описывается известной кривой зависимости длины от напряжения в спокойном состоянии (см. гл. 4).

Такой же эксперимент можно проделать с мышцей in situ (в живом организме). Для этого особенно удобно использовать мышцу-разгибатель децеребрированного животного. В условиях, когда ствол мозга перерезан на уровне среднего мозга и нет соединения с головным мозгом (см. гл. 5), данная

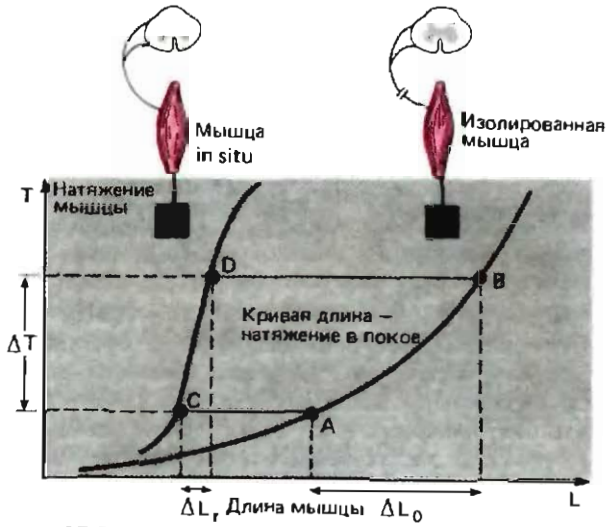


Рис. 15.3. Соотношение между натяжением и длиной мышцы. Увеличение натяжения ΔT (ордината) под действием силы тяжести (веса) вызывает значительное изменение длины ΔL_0 (абсцисса) в изолированном мышечном препарате, соответствующем отрезку кривой AB. В случае мышцы in situ при интактных нервных соединениях со спинным мозгом (красная кривая) рефлекторное сокращение, вызванное увеличением натяжения ΔT (благодаря нагрузке за счет собственного веса), приводит лишь к небольшому изменению длины мышцы ΔL_r, соответствующему отрезку CD

мышца больше сопротивляется приложенной внешней силе — становится менее податливой (более жесткой). В этой ситуации увеличение напряжения ΔT вызывает значительно меньшее увеличение длины, ΔL_r, чем в случае изолированной мышцы (рис. 15.3). Если же дорсальные или вентральные корешки спинного сегмента, откуда иннервируется данная мышца, перерезаны, то такое повышенное сопротивление исчезает, и кривая зависимости длины мышцы в покое от внешней нагрузки становится сходной с такой же кривой для изолированной мышцы.

Когда нервные волокна спинного мозга интактны, система «спинной мозг — мышца» явно действует таким образом, чтобы **противодействовать** удлинению мышцы путем рефлекторного сокращения (рефлекторный тонус). Можно было бы также сказать, что длина мышцы поддерживается приблизительно постоянной, так что рефлекс растяжения сводится к системе регуляции длины мышцы. Элементы этой схемы управления следующие (рис. 15.2):

Управляемая система	Мышца с сухожилиями и сустав
Регулируемая переменная	Длина мышцы L
Контроллер	α-Мотонейрон
Эффектор	Экстрафузальная мускулатура

Управляющий сигнал	Частота F_α разрядов α-мотонейрона
Датчик с преобразователем	Мышечное веретено
Сигнал обратной связи (закодирован)	Частота F_{Ia} разрядов в в волокне Ia
Эталонный сигнал	Частота F_D разрядов нейронов, посылающих сигналы из мозга на более низкий уровень
Факторы возмущений	Сила тяжести, утомление мышцы, изменения нагрузки

Попытайтесь составить такой же список для других систем управления (например, для регуляции температуры тела, артериального кровяного давления, дыхательной системы), т. е. попробуйте отыскать анатомические и физиологические эквиваленты для каждого из указанных технических терминов. Делая это, не забывайте, что в составе большинства биологических систем регуляции есть несколько различных эффекторов.

Функциональный анализ системы управления. Для того чтобы измерить передаточные характеристики отдельных компонентов цепи, следует **разомкнуть** ее в какой-либо точке, чтобы исключить обратную связь. Рефлекс растяжения можно изучать в условиях отсутствия обратной связи, если перерезать дорсальные или вентральные корешки либо временно заблокировать проводимость нервных волокон путем их охлаждения.

Передаточные характеристики датчика, контроллера и эффектора измеряют при разомкнутой цепи. **Динамические свойства** цепи управления и ее элементов, т. е. их поведение во время изменения управляемой переменной при возмущающем воздействии и непосредственно после него, можно определить по реакции на **ступенчатое** воздействие. Соответствующая процедура рассмотрена в следующем разделе. Стационарные характеристики данной цепи и ее компонентов описываются с помощью **характеристических кривых**, или функций, каждая из которых отражает связь между переменной на входе и переменной на выходе. В случае рефлекса растяжения характеристическая кривая для функции датчика связывает длину мышцы L с частотой разряда в афферентных волокнах Ia, которые идут от мышечного веретена, F_{Ia}. Характеристическая кривая для эффектора показывает постепенное увеличение силы сокращения экстрафузальной мускулатуры при увеличении частоты разрядов F_α в Aα-аксоне мотонейрона. Последовательное объединение характеристических кривых для отдельных элементов цепи позволяет получить общую **характеристику управления,** т. е. взаимосвязи между длиной мышцы и силой мышечного сокращения (см., например, красную кривую на рис. 15.3). Чем меньше угол наклона характеристики управления, тем ближе к постоянному значению длина мышцы и, следовательно, тем точнее регуляция.

Прежде чем переходить к дальнейшему изложению, необходимо определить на качественном уровне **полярность схемы управления**: при передаче через датчик (мышечное веретено) изменения осуществляются в том же направлении, т. е. увеличение длины L вызывает увеличение частоты разрядов F_{Ia}. То же самое справедливо и для передачи через контроллер (α-мотонейрон) при преобразовании частоты F_{Ia} в частоту F_α разрядов α-мотонейронов. Однако при передаче через эффектор (экстрафузальная мускулатура) изменения происходят **в противоположных направлениях: увеличение** F_α вызывает уменьшение L. Именно здесь возникает **смена знака**, необходимая для образования отрицательной обратной связи в системе управления.

15.2. Динамическое и статическое поведение цепей управления

Реакция на ступенчатое воздействие

Реакция на ступенчатое воздействие, т. е. динамика ответа полной системы регуляции или ее компонентов на нарушение при ступенчатом воздействии, может быть измерена в условиях с обратной связью или без нее. На рис. 15.4 показаны реакции на ступенчатое воздействие в случае рефлекса растяжения. Здесь воздействием служит резкое увеличение длины мышцы L (ступенчатая функция, рис. 15.4, *А*), вызванное внезапно приложенной к сухожилиям мышцы внешней силой.

Реакция на ступенчатое воздействие в отсутствие обратной связи. Рассмотрим поведение отдельных компонентов данной цепи после воздействия по типу ступенчатой функции. Для **пропорционально-дифференциального датчика** (PD) типичен эффект перерегулирования в ответ на сигнал, поступающий по афферентным волокнам Ia от мышечного веретена (рис. 15.4, *Б*): частота разрядов в начале действия стимула примерно соответствует первой производной (D-компонент) от величины стимула по времени dL/dt, а последующая стационарная частота разрядов пропорциональна длине L (P-компонент). Изменение частоты разрядов в волокнах Ia вызывает соответствующее возбуждение связанных с ними α-мотонейронов (рис. 15.4, *В*); в данном случае такое характерное поведение (с наличием P- и D-компонентов) еще более выражено, поскольку α-мотонейроны сами являются PD-контроллерами. Повторное торможение посредством клеток Реншоу также вносит свой вклад в такое PD-поведение мотонейронов.

Штриховые линии (кривые 1 на рис. 15.4, *Б* и *В*) изображают реакцию на ступенчатое воздействие в том гипотетическом случае, если мышечные вере-

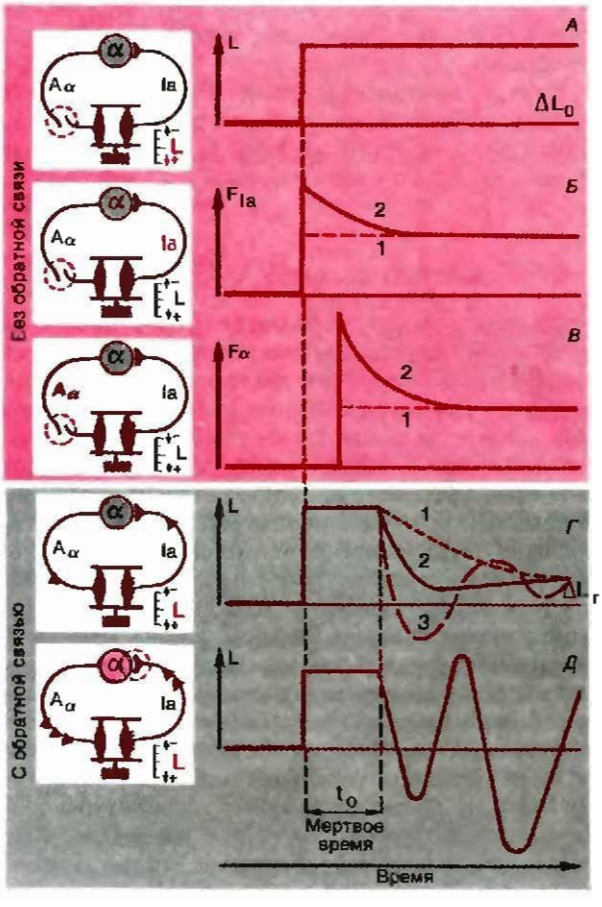


Рис. 15.4. Реакция на ступенчатое воздействие в системе управления длиной мышцы. На диаграмме слева указаны красным цветом элементы рефлекса растяжения, соответствующие каждой реакции. *А*. Ступенчатое изменение ΔL_0 длины мышцы L за счет внезапного увеличения нагрузки на мышцу (возмущение). *Б*. Частота разрядов F_{IA} мышечного веретена (датчик плюс преобразователь) в ответ на внешнее возмущение. *В*. Частота разрядов F_α α-мотонейрона (сигнал управления, ответ контроллера) в результате действия возмущения. Функции в *А*, *Б* и *В* измерены в условиях без обратной связи. В каждом случае кривая 1 соответствует поведению датчика и контроллера при ответе, пропорциональном длине (P-элементы), в то время как кривая 2 содержит дополнительный компонент, соответствующий производной по времени от длины мышцы (скорость изменения длины): пролорционально-дифференциальный датчик и контроллер (PD-элементы). *Г*. Ступенчатая реакция управляемой переменной L в условиях с обратной связью при наличии P-элементов (кривая 1) или PD-элементов (2, 3) и при низком (2) либо высоком (3) коэффициенте усиления. Когда процесс регуляции завершен, управляемая переменная отклоняется от рабочей точки на небольшую величину ΔL_r. *Д*. Незатухающие колебания системы в неустойчивом режиме, например при чрезмерно высоком коэффициенте усиления

тена и мотонейроны обладают только поведением типа P.

Реакция на ступенчатое воздействие при наличии обратной связи На рис. 15.4, *Г* показана реакция полной замкнутой регуляторной цепи рефлекса растяжения на ступенчатое изменение длины мышцы. Сначала длина мышцы L изменяется под действием приложенной силы пассивно. По причине задержек при передаче информации в цепи управления имеется некоторое **«мертвое время»** t_0, в течение которого управление неэффективно. В конце периода t_0 начинается действие эффектора – сокращение мышцы. Вызываемые изменения длины ΔL_0 в значительной степени компенсируются за счет сокращения, поскольку регулируемая переменная L возвращается почти к заданному значению – к длине до начала внешнего воздействия. В случае регуляции рефлекса растяжения мертвое время – это латентный период рефлекса, т. е. общий суммарный период, необходимый для проведения сигнала и синаптического переключения. Для рефлекса растяжения в случае мышцы трицепса человека это время равно приблизительно 30 мс (рефлекс ахиллова сухожилия).

Динамика реакции на ступенчатое воздействие варьирует в зависимости от того, предполагается ли чисто пропорциональное регулирование (P) (кривая 1 на рис 15.4, *Г*) или пропорционально-дифференциальное регулирование (PD) (кривая 2). Когда компонент D становится большим, может произойти **недорегулирование** управляемой переменной с последующими затухающими колебаниями (кривая 3). При определенных условиях регулирование может привести даже к неустойчивому режиму и вызвать **незатухающие колебания** (рис. 15.4, *Д*).

Наличие задержки - мертвого времени t_0 – лимитирует скорость регулирования. В рефлексе растяжения оно минимально – несколько десятков миллисекунд, поскольку задействованные в рефлексе нервные волокна (Ia, Aα) имеют скорость проведения, наивысшую из установленных для периферических нервов. Мертвое время при нейронном управлении артериальным кровяным давлением равно нескольким секундам, так что процесс регулирования протекает значительно медленнее, чем при рефлексе растяжения. Так, когда лежащий человек поднимается и встает, требуется 10–20 с, чтобы скомпенсировалось падение кровяного давления, вызванное действием силы тяжести. Еще медленнее протекает процесс температурной регуляции – около нескольких часов.

Точность и стабильность регуляции. Если бы в мышечной системе, изображенной на рис. 15.2, не было регуляции, то приложение внешней силы ΔT изменило бы длину мышцы на ΔL_0 (как на рис. 15.4, *А*). При наличии регуляции, как только

начальные кратковременные возмущения отработаны, остается еще некоторое остаточное изменение длины (рис. 15.4, *Г*). Точность, или качество, регуляции может быть описана **коэффициентом регуляции** R:

$$R = \frac{\Delta L \text{ с регулированием}}{\Delta L \text{ без регулирования}} = \frac{\Delta L_r}{\Delta L_0}.$$

Другими словами, низкий коэффициент регуляции означает хорошую регуляцию. Качество ее может быть улучшено за счет увеличения **усиления**, обеспечиваемого контроллером. Усиление – это коэффициент, связывающий величину сигнала управления с различием между контрольной точкой и текущим значением регулируемой переменной. Однако увеличение точности регуляции в стационарных условиях за счет повышения усиления ограничено из-за возникновения нежелательных кратковременных отклонений в реакции на ступенчатое воздействие. Они могут привести к временному перерегулированию с последующими затухающими колебаниями (рис. 15.4, *Г, кривая 3)* или даже вызвать фактическую неустойчивость системы (рис. 15.4, *Г*), когда управляемая переменная колеблется между двумя своими крайними значениями и никогда не попадает в установившийся режим.

Каким образом возникают **эти незатухающие колебания**? Воздействие на входе заставляет контроллер запускать ответную реакцию, направленную в противоположном направлении. Если коэффициент усиления при этом достаточно высок, то может возникнуть ситуация перерегулирования. Датчик в этом случае будет передавать на контроллер сигналы о чрезмерном изменении управляемой переменной, что приведет к выработке реакции противоположного направления, причем снова со значительным перерегулированием. Такая последовательность событий может повторяться неопределенно долго, причем частота колебаний будет зависеть от быстроты работы системы управления. Легко видеть, что возникновению незатухающих колебаний способствуют высокий коэффициент усиления и наличие у цепи управления достаточно длительного периода мертвого времени t_0.

Определенные патологические изменения в двигательной системе могут привести к увеличению эффекта облегчения спинальных рефлексов растяжения со стороны мозга [2, 19]. В результате могут появиться некоторые неврологические симптомы, в том числе клонус (ритмические рефлекторные покачивания ноги после удара по ней молоточком для проверки рефлекса растяжения) и тремор конечностей при болезни Паркинсона. В обоих случаях колебания длины мышцы можно объяснить нарушением работы системы регуляции из-за слишком большого коэффициента усиления контроллера.

Затухающие и незатухающие колебания могут возникать и в системах, управляющих другими биологическими переменными, например кровяным давлением.

Итак, коэффициент усиления может увеличиваться для улучшения эффективности регулирования, но только до некоторого предела, за которым данная система становится неустойчивой.

Работа следящей системы

До сих пор мы рассматривали только один аспект действия цепи управления – ее способность поддерживать постоянное значение управляемой переменной. Теперь рассмотрим использование такой цепи в качестве следящей системы. В этом случае, как упоминалось выше, именно изменение эталонного сигнала создает исходное различие между сигналами, поступающими к контроллеру (рис. 15.2, *Б*). Значение управляемой переменной должно в этом случае измениться на новое заданное. Например, для того чтобы изменился угол сгиба сустава, требуется определенное изменение длины мышцы L. Эталонный сигнал, который может быть использован для программирования меняющегося во времени рабочего значения, представляет собой при этом возбуждение, распространяющееся по нисходящим путям из мозга в мотонейроны в спинном мозгу [13, 17, 18]. Так, процесс регуляции температуры тела, когда последняя повышается при **лихорадке**, понижается ночью или при гибернации, можно рассматривать как перенастройку заданного значения.

Динамика **рефлекса растяжения как следящей системы** (реакция на ступенчатое воздействие) проиллюстрирована на рис. 15.5. Чтобы последующее обсуждение было понятным, следует увидеть качественное сходство между этой схемой (рис. 15.5, *А*) и блок-схемами цепей управления на рис. 15.2. **Эталонный сигнал** передается с помощью двигательных нервных путей, которые идут вниз от головного мозга к спинному (рис. 15.5, *А*), и может быть представлен в виде изменения частоты разрядов F_H **в нисходящих аксонах** (рис. 15.5, *Б*). Увеличение или уменьшение активности нисходящих путей вызывает изменение частоты разрядов в α- и γ-мотонейронах в том же направлении (рис. 15.5, *В*); при этом возникает соответствующее изменение частоты разрядов в афферентных волокнах Ia от мышечных веретен (рис. 15.5, *Г*). Конечный результат такой же, как при внешнем воздействии (см. рис. 15.4), – сокращение или удлинение мышцы (рис. 15.5, *Д*).

Как было отмечено в гл. 5, возбуждение в нисходящих двигательных путях обычно приводит к одновременному синаптическому возбуждению α- и γ-мотонейронов – α-γ-коактивации [3, 8]. С точки зрения теории управления оба эти пути передачи супраспинальных команд в систему рефлекса растяжения эквивалентны перенастройке эталон-

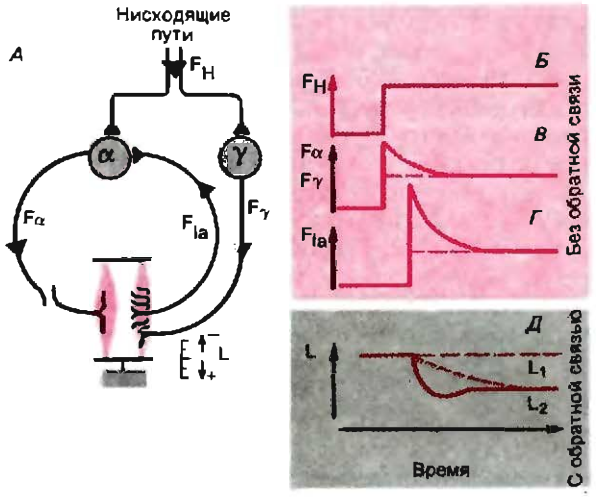


Рис. 15.5. Супраспинальная регуляция рефлекса растяжения, при которой система, управляющая длиной мышцы, работает как следящая. *А*. Упрощенная схема рефлекса растяжения, включающая влияние мозга посредством нисходящих путей к α- и γ-мотонейронам. *Б*. Времянна́я зависимость частоты разрядов F_H в нисходящих путях в начале движения, задаваемого мозгом (ступенчатое изменение эталонного сигнала). *В*. Реакции α- и γ-мотонейронов (частоты разрядов F_α, F_γ) на измвнение активности нисходящих путей (эталонный сигнал действует на контроллвр). *Г*. Рвакция мышвчного веретена (частота разряда F_{IA}) на активность нисходящих путей, передаваемую через γ-мотонейроны (эталонный сигнал действует на передатчик); функции в *В* и *Г* измеряются в условиях незамкнутой цепи (без обратной связи). *Д*. Реакция управлявмой пвременной (длина мышцы L) на ступенчатое изменениь эталонного сигнала F_H в случае системы с обратной связью. *В Д*. Штриховые кривые получены для Р-элементов, а сплошныв – для PD-злвмвнтов

ного сигнала. Однако система α-γ-коактивации, по-видимому, обладает определенными преимуществами по сравнению с системой, в которой эталонный сигнал заново устанавливается только с помощью контроллера (α-мотонейроны). С одной стороны, интрафузальное сокращение посредством нисходящей активации γ-мотонейронов настраивает диапазон чувствительности или **рабочий диапазон мышечного веретена** на разные длины мышцы. С другой стороны, поскольку на пропорциональное поведение и на дифференциальное поведение мышечного верстена сложная γ-иннервация оказываст различные влияния, система с коактивацией может быть лучше настроена в отношении оптимальной устойчивости, чем система, в которой эталонный сигнал изменяется только с помощью контроллера.

У земноводных нет отдельной γ-системы: у них интрафузальные волокна мышечных веретен и экстрафузальные волокна образуют один общий путь эфферентной иннервации. Наличие отдельной высокодифференцированной γ-двигательной системы следуст рассматривать как эволюционное преимущество млекопитающих.

Работа системы управления в стационарном режиме

При стабильной регуляции реакция на ступенчатое воздействие (внешнее возмущение либо изменение рабочего значения) в конечном итоге приводит к стационарному состоянию (рис. 15.4, *Г* и 15.5, *Д*). При этом управляемая переменная, обратная связь и сигналы управления перестают быть функциями времени и имеют постоянные значения. В этом состоянии элементы цепи управления могут быть описаны **статическими характеристическими кривыми.** В целом характеристические кривые для системы описывают соотношения между величинами на входе и на выходе. Статическая **характеристика датчика** (мышечного веретена) – соотношение между частотой разряда в волокне Ia и длиной мышцы [$(F_{Ia} = f(L)]$ – рассматривалась выше (см. рис. 5.8). Этим же способом можно изобразить и характеристику контроллера (набор гомонимных α-мотонейронов); при этом сигналом на входе будет частота импульсов в волокнах Ia (F_{Ia}), а на выходе – частота импульсов в связанных с ними α-мотонейронах (F_α). Кривые на рис. 15.6, *А* дают общее представление о соотношении между экспериментально изменяемой длины мышцы L и частотой разрядов участвующих α-мотонейронов (F_α), когда двигательные волокна перерезаны на уровне вентральных корешков (обратная связь отсутствует). Иными словами, эти характеристики описывают передачу на уровне мышечного веретена и α-мотонейронов.

Сначала обратимся к работе схемы **без обратной связи** (рис. 15.6. *А*). с тем чтобы проанализировать две особенности этих кривых, отражающие важные свойства системы управления в стационарном режиме. В том случае, когда возбудимость α- и γ-мотонейронов изменяется за счет влияния супраспинальных центров и нисходяших из них путей (рис. 15.5), эти **кривые сдвигаются параллельно** вдоль оси абсцисс (на рис. 15.6, *А* это переход от линии 1 к линии 2). В принципе такой сдвиг возбудимости может быть вызван уменьшением возбудимости α- либо γ-мотонейронов по отдельности. Однако, исходя из имеющихся экспериментальных результатов, мы должны сделать заключение, что обычно в этом процессе участвуют оба механизма (α – γ-коактивация; см. выше). Параллельный сдвиг характеристик означает новый **рабочий диапазон цепи управления**; управляемая переменная подстраивается к новому рабочему значению.

Для того чтобы охарактеризовать **функцию цепи управления с обратной связью в стационарном режиме** (рис. 15.6, *А*), можно использовать соотношение между напряжением мышцы T и ее длиной L (рис. 15.3). Влияние эталонного сигнала – нисходящего возбуждения F_H – снова проявляется как сдвиг кривой вдоль координаты L, т. е. от кривой 1 к кри-



Рис. 15.6. Характеристики системы управления длиной мышцы при стационарном состоянии. *А*. Кривые для контроллера, измеренные в условиях без обратной связи и описывающие связь между длиной L и управляющим сигналом F_α. Параллельный сдвиг кривой (от кривой 1 к кривой 2) отражает изменение в эталонном сигнале; изменение угла наклона (от кривой 1 к 3) отражает изменение коэффициента усиления контроллера (красный цвет). *Б*. Характеристики системы с обратной связью, представленные кривыми длина–натяжение для мышц, находящихся под спинальным управлением. Когда рабочая точка меняется (1 → 2), длина мышцы изменяется от L_1 к L_2. При уменьшении коэффициента усиления (1 → 3) увеличивается податливость мышцы

вой 2 при увеличении нисходящего возбуждения F_H (рис. 15.6, *Б*). Управляемая переменная (длина мышцы) изменяется в соответствии с эталонным сигналом при переходе к новому рабочему значению L_2; данная **система работает как следящая.** При новом рабочем значении управляемая переменная снова поддерживается на постоянном уровне, несмотря на возмущения, и система работает как **регулятор**.

15.3. Особые свойства систем управления

Переменное усиление. Из рис. 15.6, *Б* очевидно, что чем точнее поддерживается управляемая переменная на уровне рабочего значения, тем более пологой является характеристическая кривая данной системы. В технических устройствах наклон такой кривой обычно называется **усилением** или коэффициентом усиления (gain). Чем больше усиление, тем точнее осуществляется регуляция (ср. раздел о коэффициенте регуляции, с. 61). Для того чтобы объяснить это свойство системы управления, блок-схема, показанная на рис. 15.2, *А*, должна быть модифицирована и иметь вид блок-схемы, подобной той, что представлена на рис. 15.7, *А*.

Выше отмечалось (рис. 15.4), что при высоком коэффициенте усиления повышается риск возникновения колебаний, особенно если имеются задержки в потоке информации к контроллеру и от него (что проявляется, например, в наличии мертвого времени при реакции на ступенчатое воздействие: t_0 на рис.15.4, *Д*). Для гарантии **стабильной регуляции** должен поэтому существовать верхний предел коэффициента усиления, чтобы была исключена возможность возникновения незатухающих колебаний управляемой переменной. Вместе с тем, когда необходимо изменить управляемую переменную, и особенно на ранних этапах этого изменения, например в начале реакции на ступенчатое воздействие (см. рис. 15.4 и 15.5), полезен высокий коэффициент усиления, чтобы компенсировать задержки и баллистическую силу инерции в управляемой системе (для этого мышцы должны сократиться). Имеет смысл, чтобы коэффициент усиления был настраиваемым, т.е. удовлетворял различным требованиям в различных ситуациях при работе системы управления.

Можно показать, что в спинальной системе управления у человека действительно существует переменный коэффициент усиления, который уменьшается, главным образом, посредством **торможения** на уровне **α-мотонейрона**, что в результате приводит к уменьшению угла наклона кривых характеристических функций системы управления (линии 3 на рис. 15.6). Иными словами, торможение Реншоу, аутогенное торможение (инициируемое афферентами Ib) и антагонистическое торможение можно интерпретировать как механизмы уменьшения коэффициента усиления. Супраспинальные влияния также непрерывно изменяют коэффициент усиления системы управления для рефлекса растяжения.

Опережающее управление. Качество работы цепей управления может улучшаться, если сигналы о тех внешних возмущениях, которые возникают достаточно часто и оказывают известное воздействие на систему, поступают непосредственно в контроллер (рис. 15.7, *Б*). В частности, с помощью

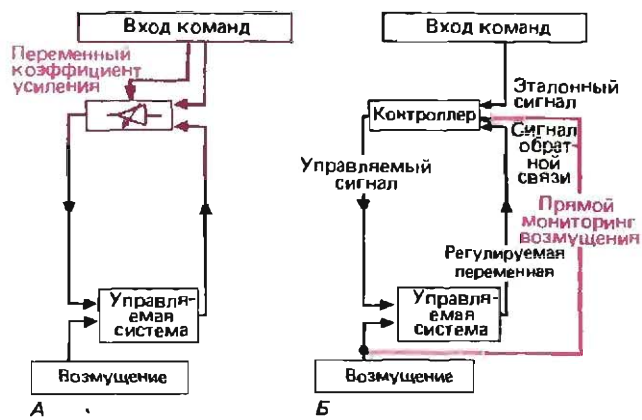


Рис. 15.7. Варианты систем управления. *А*. Блок-схема, отличающаяся от схемы на рис. 15.2, *А* тем, что содержит символ, означающий переменный коэффициент усиления контроллера. *Б*. Схема, в которой сигналы о возмущениях передаются непосредственно на контроллер, так что компенсаторное действие может выполняться до того, как возмущение повлияет на управляемую переменную

такого прямого **мониторинга** улучшается функция системы с замедленной реакцией, поскольку в этом случае возмущение может быть скомпенсировано до того, как оно вызовет заметные изменения управляемой переменной.

Известный пример из техники – использование наружного **температурного датчика** в системе центрального отопления. Такой датчик непрерывно посылает сигналы на контроллер отопительной системы. Как известно, тепловые потери дома увеличиваются пропорционально разнице между температурами внутри него и снаружи, поэтому информация от наружного датчика может быть учтена при электронной установке управляющего сигнала с помощью контроллера. Регулирование может быть начато до того, как температура внутри здания начнет существенно изменяться, и в результате температура в помещениях будет сохраняться более близкой к постоянному уровню.

Принцип опережающего управления используется также и в биологических системах управления. Известный пример – **терморегуляция** (см. гл. 25). В данном случае эквивалентом наружного датчика служит сеть **кожных терморецепторов**. Когда организм подвергается внешнему холодовому воздействию, кожные холодовые сенсоры сигнализируют об этом в центр управления температурой тела, расположенный в гипоталамусе. Вскоре начинается терморегуляторная реакция на холод. Например, может увеличиться тонус мышц и возникнуть дрожь, при этом для улучшения тепловой изоляции уменьшается кровоток в области кожи. Такой опережающий процесс управления начинается несмотря на то, что нет никаких изменений температуры внутри организма, и, следовательно, температурные сенсоры в гипоталамусе не возбуждаются.

Если обратиться к управлению движением, то влияние вестибулярного органа и зрительной системы на спинальные мотонейроны можно рассматривать как вид прямого воздействия возмущающих факторов. Таким же образом можно интерпретировать увеличение (облегчение) рефлекса растяжения разгибателей ног в методике Ендрассика (Jendrassik). Действительно, если испытуемый стоит и на его руки внезапно начинает действовать внешняя сила (например, при подъеме груза или за счет толчка руками стоящего напротив человека), то нагрузка, действующая на разгибатели ног, всегда увеличивается. Регуляция длины этих мышц, позволяющая сохранять неизменной позу стояния на двух ногах, улучшается за счет непосредственного обеспечения контроллера длины информацией о двигательной команде на конечности.

Сопряжение систем управления

Различные биологические цепи управления часто функционально сопряжены друг с другом. Например, когда регулирование дыхания инициируется за счет возбуждения хеморецепторов в каротидном тельце, это оказывает воздействие и на регуляцию кровяного давления. В случае дефицита кислорода усиленное дыхание сопровождается увеличением кровотока в этих органах. Осморегуляцию и регуляцию объема жидкости, которые в принципе могут быть описаны как две независимые системы управления, объединяет то, что в качестве сигналов управления в них используются два одних и тех же гормона (вазопрессин и альдостерон), а также то, что они имеют общий эффекторный орган – почки.

Некоторые цепи управления двигательной активностью также связаны. Примером может служить взаимодействие **рефлексов растяжения антагонистических мышц**. В этом случае в одном суставе механически сопряжены две мышцы с противоположным действием. Они взаимодействуют также через свои реципрокные тормозные цепи, производящие антагонистическое торможение в спинном мозгу (рис. 5.7, с. 96). Когда супраспинальные команды посылаются на мышцу для сокращения во время движения относительно сустава, всегда имеет место уменьшение коэффициента усиления в данной схеме управления (т.е. в рефлексе растяжения) для данного антагониста, так что последний становится более податливым.

Эталонные сигналы в спинальных цепях управления длиной мышц, вырабатываемые супраспинальными двигательными центрами [2, 12, 21], можно рассматривать как врожденные и приобретенные в результате обучения **программы движений**, каждая из которых координирует множество рефлексов растяжения. Такая координация в свою очередь включает обратную связь от мышечных рецепторов, а также от суставов и кожных афферентов. Эти входные сигналы вызывают, главным образом в мозжечке и моторной коре, немедленную и непрерывную регуляторную модификацию такой двигательной программы, когда она выполняется. Восходящие и нисходящие связи между спинным мозгом и моторными центрами в мозгу можно рассматривать как компоненты **суперординатных цепей управления**, которые тесно связаны со спинальными регуляторами длины. Однако пока что мы слишком мало знаем о деталях нейрофизиологических процессов супраспинального управления движениями, чтобы точно описать на языке теории управления выполнение движений.

15.4. Литература

Учебники и руководства

1. *Bayliss L. E.* Living Control Systems. New York. Plenum Press, 1966.
2. *Desmedt M. E.* (ed.). Cerebral Motor Control in Man. Long Loop Mechanisms. Progr. Clin. Neurophysiol. 4, Kareger, 1978.
3. *Granit R.* The Basis of Motor Control. London-New York. Academic Press, 1970.
4. *Grodins F. S.* Control Theory and Biological Systems. New York. Columbia University Press, 1963.

5. *Hassenstein B.* Biologische Kybernetik. Heidelberg. Quelle & Meyer, 1967.
6. *Homma S.* (ed.). Understanding the Stretch Rexlex. Brogr. Brain Res., **44**, 1976.
7. *Luenberger D. G.* Introduction to Dynamic Systems, Theory, Models and Applications. New York. John Wiley, 1979.
8. *Milsum J. H.* Biological Control Systems Analysis. New York-San Francisco-Toronto-London. McGraw-Hill, 1966.
9. *Mountcastle V. B.* (ed.). Medical Physiology, Vol. 1, Saint Louis. Mosby, 1984.
10. *Nalecz M.* (ed.). Control Aspects of Biomedical Engineering. Oxford. Pergamon Press, 1986.
11. *Singh M. G.* (ed.). Systems and Control Encyclopedia. 8 Vols. Oxford. Pergamon Press, 1987.
12. *Talbott R. E., Humphrey D. R.* (eds.). Posture and Movement. New York. Raven Press, 1979.
13. *Varju D.* Systemtheorie für Biologen und Mediciner. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1977.
14. *Wagner R.* Probleme und Beispiele biologischer Regelung. Stuttgart. Thieme, 1954.

Оригинальные статьи и обзоры

15. *Houk J. C.* On the significance of various command signals during voluntary control. Brain Res., **40**, 49 (1972).
16. *Houk J. C., Singer J. J., Coldman M. R.* An evaluation of length and force feedback to soleus muscles of decerebrate cats. J. Neurophysiol., **33**, 784 (1970).
17. *Marsden C. D., Mertor P. A., Morton H. B.* Servoaction in the human thumb. J. Physiol., **257**, 1 (1976).
18. *Merton P. A.* How we control the contraction of our muscles. Sci. Amer., **226**, 30 (1972).
19. *Nelson P.* Interaction between voluntary contraction and tonic stretch reflex transmission in normal and spastic patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., **6**, 853 (1972).
20. *Nichols T. R., Houk J. C.* Improvement in linearity and regulation of stiffiness that results from actions of stretch reflex. J. Neurophysiol., **39**, 119 (1976).
21. *Phillips C. G.* Motor apparatus of the baboon's hand. Proc. Roy. Soc. B, **173**, 141 (1969).
22. *Zimmermann M., Handwerker H. O., Paal G.* Dehnungsreflex. Farbtonfilm (16 mm) zum Physiologieunterricht für Medizinstudenten. Inst. f. d. Wiss. Film. Göttingen, 1975.

Глава 16

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

В. Ениг

Вегетативная (автономная) нервная система, иннервирующая гладкую мускулатуру всех органов, сердце и железы, отвечает за нервную регуляцию *внутренней среды*. Как указывает само название, влияние этой системы обычно не находится под непосредственным контролем со стороны сознания. В этом состоит отличие вегетативной нервной системы от соматической системы, которая ответственна за афферентные и эфферентные связи организма с окружающей средой и в большинстве случаев управляется сознанием.

Вегетативная и соматическая нервные системы действуют «рука об руку». Их нервные центры, особенно на уровне ствола и полушарий головного мозга, невозможно разделить морфологически. В то же время периферические отделы этих двух систем совершенно различны.

Функции вегетативной нервной системы заключаются в поддержании постоянства внутренней среды (гомеостаза; см. Кеннон [3]) или приспособлении ее к изменяющимся условиям окружающей среды (например, механической работе, приему пищи, недостатку воды, жаре и холоду). В то же время эта система регулирует деятельность органов и систем, не участвующих непосредственно в поддержании гомеостаза (например, половых органов и внутриглазных мышц).

16.1. Периферический отдел вегетативной нервной системы

Анатомическое подразделение вегетативной нервной системы

Периферическая часть вегетативной нервной системы подразделяется на **три отдела – симпатический, парасимпатический и энтеральный** [1]. Конечные *симпатические* и *парасимпатические нейроны* вынесены за пределы ЦНС; их клеточные тела лежат в вегетативных ганглиях. Эти нейроны называются постганглионарными, так как их аксоны выходят из ганглиев и идут к исполнительным органам; нервные клетки, аксоны которых направляются к вегетативным ганглиям и переключаются на телах и дендритах постганглионарных нейронов, называются преганглионарными нейронами. Тела преганглионарных нейронов лежат в спинном мозгу и стволе мозга. Таким образом, элементарным периферическим звеном как симпатической, так и парасимпатической нервной системы служит цепь из двух последовательно соединенных нейронных популяций (рис. 16.2 и 16.10). Эти два отдела вегетативной нервной системы начинаются в разных частях нервной системы. Симпатические преганглионарные волокна исходят из грудных и двух-трех верхних поясничных сегментов спинного мозга (*тораколюмбальная система*); парасимпатические же преганглионарные волокна идут от ствола мозга и крестцовых сегментов (*краниосакральная система*).

К *энтеральному отделу* относят внутрикишечную нервную систему, обладающую особыми свойствами: она функционирует независимо даже в отсутствие команд от спинного мозга и ствола мозга (см. с. 353 и далее).

Когда-то симпатическим называли весь периферический отдел вегетативной нервной системы. К концу XIX – началу XX века английский физиолог Ленгли [1, 36] предложил подразделять вегетативную нервную систему на три отдела, и это разделение, а также термины, предложенные Ленгли, в настоящее время являются общепринятыми. Критерии для выделения этих отделов были чисто *анатомическими*; кроме того, Ленгли относил к симпатическому и парасимпатическому отделам только *эфферентные* пре- и постганглионарные нейроны. Что же касается чувствительных волокон от внутренних органов, то их объединяют под общим названием «висцеральные афференты». Классификация и терминология, предложенные Ленгли, оказались точными и удобными, хотя, как ни

[1] К «энтеральному отделу» относятся интрамуральные нейроны кишечника, так как их деятельность в значительной степени автономна и независима от экстраорганных влияний (см. ниже). Однако, поскольку подобной автономией обладает не только внутрикишечная нервная система, но и интрамуральные системы других органов, в отечественной литературе встречается термин «метасимпатический отдел», предложенный А. Д. Ноздрачевым.– *Прим. перев.*

удивительно, существование энтеральной нервной системы в качестве самостоятельного отдела практически полностью отрицалось до 70-х годов нашего столетия. К сожалению, термины «симпатический» и «парасимпатический» часто используют не только в анатомическом, но и в функциональном смысле и применяют их к висцеральным афферентам.

Симпатическая система. Тела преганглионарных симпатических нейронов лежат в промежуточной зоне грудных и поясничных сегментов спинного мозга. Аксоны этих нейронов тонкие, хотя многие из них миелинизированы; скорость проведения по ним колеблется от 1 до 20 м/с. Эти аксоны покидают спинной мозг в составе передних корешков и белых соединительных ветвей (см. рис. 16.12, с. 358) и оканчиваются в парных паравертебральных ганглиях или непарных превертебральных ганглиях. Посредством нервных веточек паравертебральные ганглии соединены в симпатические стволы, идущие по обе стороны позвоночника от основания черепа до крестца. От **симпатических стволов** отходят более тонкие немиелинизированные постганглионарные аксоны, которые либо направляются к периферическим органам в составе серых соединительных ветвей (см. рис. 16.12), либо образуют специальные нервы, снабжающие органы головы, брюшной и тазовой полостей (рис. 16.1). Постганглионарные волокна от превертебральных ганглиев (чревного и верхнего и нижнего брыжеечных) идут через сплетения или в составе особых нервов к органам брюшной полости и полости таза.

Большинство симпатических ганглиев *удалено* от иннервируемых органов, поэтому от этих ганглиев идут довольно длинные постганглионарные аксоны. Исключение составляют лишь некоторые относительно небольшие симпатические ганглии, расположенные рядом с органами таза и посылающие к ним короткие постганглионарные волокна. К эффекторам, снабжаемым симпатической системой, относятся гладкие мышцы всех органов (сосудов, орга-

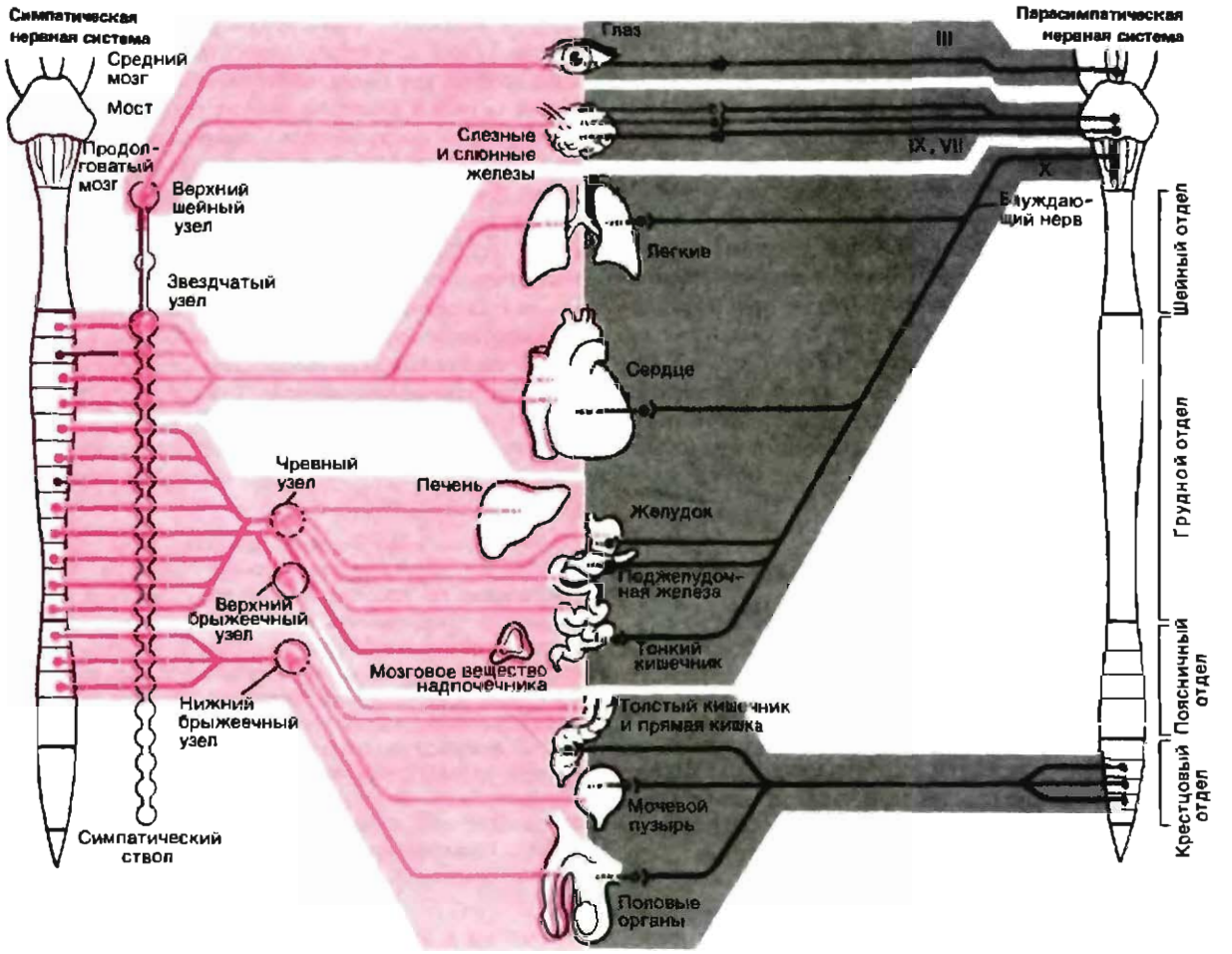


Рис. 16.1. Строение периферической вегетативной нервной системы. Интенсивно окрашенные линии – преганглионарные волокна, более светлые линии – постганглионарные волокна. Симпатическая иннервация сосудов, потовых желез и мышц, поднимающих волосы, не показана

нов брюшной полости, выделительных органов, легких, волос и зрачка), сердце и некоторые железы (потовые, слюнные и пищеварительные). Кроме того, симпатическими постганглионарными волокнами иннервируются клетки подкожной жировой клетчатки и печени и, возможно, канальцы почек и лимфатические образования (например, вилочковая железа, селезенка, пейеровы бляшки и лимфатические узлы).

Парасимпатическая система. Тела преганглионарных парасимпатических нейронов лежат в сакральном отделе спинного мозга и в стволе мозга (рис. 16.1). От этих нейронов отходят как миелинизированные, так и безмякотные аксоны; все эти аксоны обладают значительной длиной по сравнению с отростками симпатических преганглионарных нейронов. Преганглионарные волокна в составе особых нервов идут к постганглионарным парасимпатическим нейронам, расположенным **вблизи или в толще эффекторных органов.** Преганглионарные парасимпатические волокна, снабжающие глазные мышцы и железы головы, покидают ствол мозга в составе трех пар черепно-мозговых нервов – III (глазодвигательного), VII (лицевого) и IX (языкоглоточного). К органам грудной и брюшной полости преганглионарные парасимпатические волокна идут в составе *блуждающих нервов* (пара X), а к органам полости таза в составе тазовых нервов подходят парасимпатические волокна крестцового отдела.

Парасимпатические ганглии расположены лишь в области головы и вблизи тазовых органов; все остальные постганглионарные парасимпатические клетки разбросаны по поверхности или в толще органов желудочно-кишечного тракта, сердца и легких, образуя так называемые **интрамуральные ганглии.** Парасимпатическая система иннервирует **гладкую мускулатуру** и железы желудочно-кишечного тракта, выделительные и половые органы и легкие, а также предсердия, слезные и слюнные железы и глазные мышцы. Парасимпатические нервы не снабжают гладкие мышцы кровеносных сосудов, за исключением артерий половых органов (в частности, полового члена, клитора и малых половых губ).

Висцеральные афференты. Около 80% волокон блуждающих нервов и 50% чревных нервов (большого, малого, поясничного и тазового) являются чувствительными. Поскольку они несут информацию от рецепторов внутренних органов, их называют **висцеральными** афферентами. Тела нейронов, к которым идут эти волокна, располагаются в верхнем и нижнем ганглиях блуждающих нервов (вагальные афференты) и в спинномозговых узлах (спинальные афференты). Чувствительные волокна от артериальных баро- и хеморецепторов каротидного синуса идут в составе языкоглоточных нервов, а тела соответствующих нейронов лежат в верхнем и нижнем языкоглоточных ганглиях. Висцеральные афференты, идущие к стволу мозга и крестцовому отделу спинного мозга, участвуют в нервной регуляции деятельности внутренних органов (легких, сердца, сосудов, желудочно-кишечного тракта, выделительных и репродуктивных органов). Большинство этих афферентов идут от механорецепторов, активирующихся при растяжении стенок полых органов, и несут информацию либо о давлении в их просвете (например, артериальные барорецепторы и сакральные афферентные волокна от мочевого пузыря), либо об их объеме (например, афферентные волокна от гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, от правого предсердия и легких). Для механорецепторных окончаний слизистой оболочки кишечника адекватным стимулом служит напряжение сдвига. Некоторые висцеральные афференты идут от хеморецепторов (например, от артериальных хеморецепторов в стенках аорты и сонных артерий, осморецепторов в печени и глюкорецепторов в слизистой оболочке кишечника). Информация о раздражителях, вызывающих ощущения внутренних болей (при сильном растяжении или сокращении участков желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря, натяжении брыжейки, ишемии органов), идет по волокнам не вагальных, а спинальных афферентов. Рецепторы, от которых начинаются эти афференты, располагаются в серозных оболочках, участках прикрепления брыжейки и, возможно, в стенках органов [4]. Подробнее функции висцеральных афферентов рассмотрены в главах, посвященных конкретным органам и системам.

Влияние симпатических и парасимпатических волокон на эффекторные органы

Влияние периферической вегетативной нервной системы на различные органы можно исследовать в опытах с электрическим раздражением вегетативных нервов. Изучение этого влияния необходимо: 1) для понимания механизмов деятельности органов, имеющих вегетативную иннервацию, в физиологических условиях, а также взаимодействия между двумя отделами вегетативной нервной системы in vivo; 2) для оценки реакции этих органов при патологии; 3) для понимания механизмов влияния лекарственных препаратов, имитирующих либо блокирующих эффекты симпатических или парасимпатических нервов.

Многие внутренние органы получают как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию (табл. 16.1). Влияния этих двух отделов часто носят **антагонистический** характер. Так, раздражение симпатических нервов приводит к увеличению частоты сокращений сердца, снижению двигательной активности кишечника, расслаблению желчного пузыря

Таблица 16.1. Влияние симпатических и парасимпатических нервов на различные органы

Орган или система	Стимуляция		Адренорецепторы
	парасимпатических нервов	симпатических нервов	
Сердце	Уменьшение частоты сокращений	Увеличение частоты сокращений	β
	Уменьшение силы сокращений (предсердий)	Увеличение силы сокращений	β
Кровеносные сосуды			
Артерии кожи и слизистых	–	Сужение	α
Артерии брюшной полости	–	»	α
Артерии скелетных мышц	–	»	α
		Расширение (только под действием адреналина крови)	β
		Расширение (холинергическое)	β
Артерии сердца (коронарные)	Расширение (?)	Сужение	α
		Расширение (только под действием адреналина крови)	β
Артерии полового члена, а также, возможно, клитора и малых половых губ	Расширение	?	
Вены	–	Сужение	α
Сосуды мозга	Расширение (?)	»	α
Желудочно-кишечный тракт			
Продольные и циркулярные мышцы	Усиление моторики	Ослабление моторики	α и β
Сфинктеры	Расслабление	Сокращение	α
Капсула селезенки	–	»	α
Мочевой пузырь			
Детрузор	Сокращение	Расслабление	β
Внутренний сфинктер	–	Сокращение	α
Половые органы			
Семенные пузырьки	–	»	α
Семявыносящий проток	–	»	α
Матка	–	»	α
		Расслабление (в зависимости от вида животного и гормонального фона)	β
Внутренние глазные мышцы			
Мышца, расширяющая зрачок	–	Сокращение (мидриаз)	α
Сфинктер зрачка	Сокращение (миоз)	–	
Цилиарная мышца	Сокращение (аккомодация)	Незначительное расслабление	β
Трахео-бронхиальные мышцы	Сокращение	Расслабление (в основном под действием адреналина)	β
Мышцы, поднимающие волосы	–	Сокращение	α
Экзокринные железы			
Слюнные железы	Обильное выделение серозного секрета	Небольшое выделение слизистого секрета (из подчелюстной железы)	α
Слезные железы	Секреция	–	
Пищеварительные железы	»	Снижение секреции или –	α
Железы носоглотки	»	–	
Бронхиальные железы	»	?	
Потовые железы	–	Секреция (холинергическая)	
Метаболизм			
Печень	–	Гликогенолиз Глюконеогенез	β
Жировые клетки	–	Липолиз (повышение уровня свободных жирных кислот в крови)	β
Секреция инсулина (β-клетками островка Лангерганса)	–	Снижение	α

и бронхов и сокращению сфинктеров желудочно-кишечного тракта. Стимуляция же парасимпатических волокон (например, электрическое раздражение блуждающего нерва; см. рис. 16.1) оказывает противоположный эффект: частота сокращений сердца и сила сокращений предсердий снижаются, моторика кишечника усиливается, желчный пузырь и бронхи сокращаются, а сфинктеры желудочно-кишечного тракта расслабляются. В физиологических условиях деятельность всех этих органов зависит от преобладания тех или иных влияний.

В то же время в большинстве случаев оба отдела вегетативной нервной системы действуют «синергично». Эта **функциональная синергия** особенно хорошо видна на примере рефлексов на сердце с барорецепторов (см. рис. 20.27). Возбуждение барорецепторов в результате повышения артериального давления приводит к снижению частоты и силы сокращений сердца. Этот эффект обусловлен как *увеличением* активности парасимпатических сердечных волокон, так и *снижением* активности симпатических волокон (в связи с этим интересно сравнить данные табл. 16.1 и рис. 20.28).

Во многих органах, имеющих и симпатическую, и парасимпатическую иннервацию, в физиологических условиях преобладают регуляторные влияния парасимпатических нервов. К таким органам относятся мочевой пузырь и некоторые экзокринные железы (см. табл. 16.1). Существуют также органы, снабжаемые только симпатическими или только парасимпатическими нервами; к ним относятся почти все кровеносные сосуды, селезенка, гладкие мышцы глаза, некоторые экзокринные железы и гладкие мышцы волосяных луковиц (см. табл. 16.1).

Под действием симпатических нервов может усиливаться гликогенолиз в печени и липолиз в жировых клетках, что приводит к увеличению концентрации глюкозы и свободных жирных кислот в крови. Парасимпатические нервы не влияют на эти процессы. *Метаболические* эффекты симпатической системы рассматриваются ниже. Вегетативная иннервация отдельных органов подробно описывается в соответствующих главах.

Нейрогуморальная передача в периферическом отделе вегетативной нервной системы

Возбуждение от преганглионарных нейронов к постганглионарным и от постганглионарных нейронов к эффекторным органам передается при помощи химических медиаторов. По-видимому, механизмы медиаторной передачи в периферическом отделе вегетативной нервной системы те же, что в нервно-мышечной концевой пластинке (с. 51) и в центральных синапсах (с. 57). Однако в отличие от нервно-мышечного соединения пре- и постсинаптические образования вегетативной нервной системы чрезвычайно вариабельны; к ним относятся клетки миокарда, гладкомышечные и железистые клетки и нейроны. Кроме того, плотность и характер иннервации различных гладкомышечных органов также могут быть совершенно разными (с. 87).

Ацетилхолин. По-видимому, ацетилхолин высвобождается в окончаниях всех преганглионарных вегетативных волокон и большинства постганглионарных парасимпатических нейронов (рис. 16.2). Некоторые симпатические постганглионарные клетки – нейроны потовых желез и, возможно, нейроны, вызывающие расширение резистивных сосудов скелетных мышц, – также являются холинергическими.

Действие ацетилхолина на постсинаптическую мембрану постганглионарных нейронов может быть воспроизведено *никотином*, а действие ацетилхолина на эффекторные органы – *мускарином* (токсин мухомора, *Amanita muscaria*). В связи с этим возникла гипотеза о наличии двух типов макромолекулярных («фармакологических») рецепторов ацетилхолина, и влияния на них этого медиатора были названы никотиноподобным и мускариноподобным (рис. 16.2).

Существуют препараты, *избирательно* блокирующие то или иное влияние. Эти препараты конкурируют с ацетилхолином за связывание с постсинаптическими холинорецепторами, препятствуя тем самым его действию; сами они при этом не оказывают агонистического (холинергического) эффекта. Никотиноподобное действие ацетилхолина на постганглионарные нейроны может блокироваться четвертичными соединениями аммония, которые поэтому называют ганглиоблокаторами. Мускариноподобный эффект ацетилхолина избирательно блокируется *атропином* (ядом красавки).

Вещества, действующие на клетки эффекторных

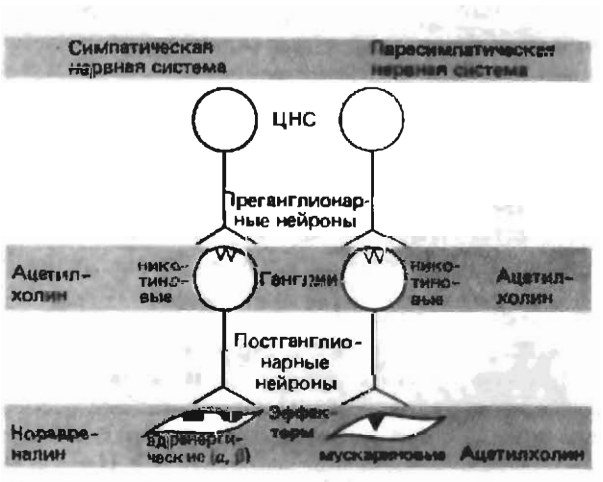


Рис. 16.2. Медиаторы периферической вегетативной нервной системы

органов так же, как холинергические постганглионарные парасимпатические нейроны, называются в фармакологии **парасимпатомиметическими.** Вещества же, выключающие или ослабляющие влияние ацетилхолина на эти органы, называются **парасимпатолитическими.** Парасимпатолитические вещества, типичным примером которых служит атропин, обладают «антимускариновым» действием.

Норадреналин и адреналин. Представление об α- и β-рецепторах. Поскольку окончания симпатических постганглионарных нейронов выделяют в качестве нейромедиатора **норадреналин**, эти **нейроны** называются **адренергическими** (см. рис. 16.2). Клетки мозгового слоя надпочечников высвобождают в кровоток главным образом адреналин (см. с. 348). Эти два вещества относятся к катехоламинам (см. с. 54). Синтетическим катехоламином, не образующимся в организме, является изопротеренол.

Существуют вещества, воспроизводящие действие симпатических адренергических нейронов,– **симпатомиметические** вещества, и блокирующие это действие **симпатолитические** вещества. (Эти агенты действуют на адренергические механизмы так же, как парасимпатолитики и парасимпатомиметики – на холинергические.)

Реакции различных органов на норадреналин и адреналин, так же как на ацетилхолин и другие медиаторы, опосредованы взаимодействием катехоламинов с особыми структурами в составе клеточных мембран. Эти гипотетические мембранные структуры называют **адренергическими рецепторами.** На основании двух чисто фармакологических критериев были выделены **α- и β-адреноре цепторы** (которые обычно называют просто α- и β-рецепторами). Эти критерии следующие: 1) относительная эффективность действия эквимолярных доз различных катехоламинов (обычно адреналина, норадреналина и изопротеренола; рис. 16.3, *А*) при возбуждении α- и β-адренергических эффектов; 2) эффективность симпатолитических веществ при выключении этих двух эффектов. О молекулярном строении α- и β-рецепторов известно мало.

Эффект считается *α-адренергическим*, если он удовлетворяет следующим критериям: 1) эффективность катехоламинов в возбуждении этого эффекта убывает в ряду: норадреналин, адреналин, изопротеренол (НА ≥ А ≥ И); 2) эффект избирательно блокируется специфическими ингибиторами – α-адреноблокаторами в низких концентрациях (рис. 16.3, *Б*).

β-Адренергический эффект с фармакологической точки зрения характеризуется следующими особенностями: 1) эффективность эквимолярных доз изопротеренола убывает в порядке И ≥ А ≥ НА; таким образом, синтетический катехоламин изопротеренол оказывает более выраженный β-адренергический эффект, чем естественные катехоламины; 2) эффект блокируется специфическими β-адреноблокаторами (рис. 16.3, *Б*) типа производного изопротеренола – дихлоризопротеренола (см. рис. 16.3, *А*).

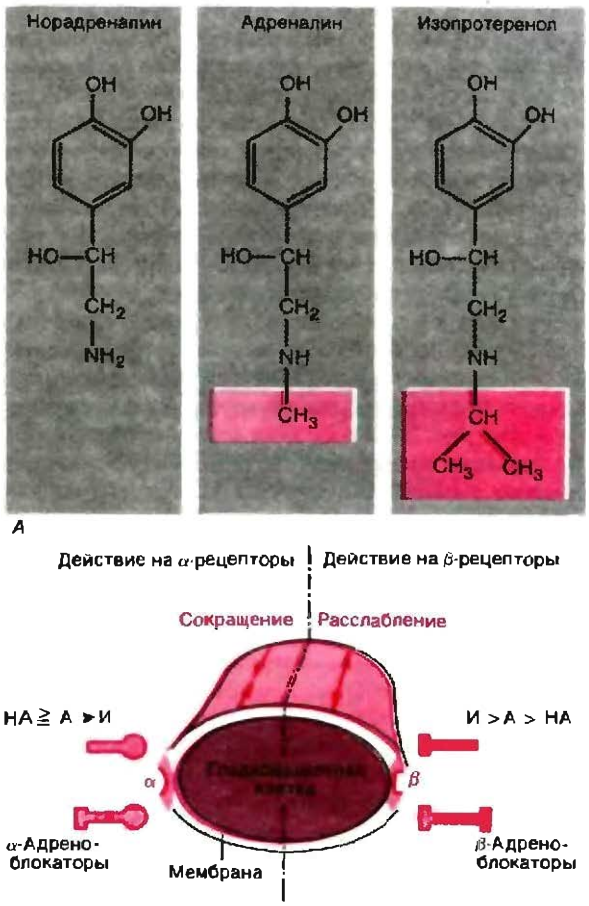


Рис. 16.3. *А*. Молекулярная структура норадреналина (НА), адреналина (А) и изопротеренола (И). *Б*. Действие катехоламинов на адренорецепторы. Значками > или = обозначены соответственно более сильное и одинаковое действия

Представление об эффектах α- и β-рецепторов дает рис. 16.4, где приведены кривые действия адреналина на артерии сосудов скелетных мышц. В гладкой мускулатуре этих сосудов содержатся оба типа рецепторов (см. табл. 16.1). Возбуждение α-рецепторов приводит к сужению сосудов, а возбуждение β-рецепторов – к их расширению (см. рис. 16.3, *Б*). При высоком уровне адреналина в крови мышечные сосуды суживаются в результате преобладания α-адренергического действия (рис. 16.4, *А*). После выключения α-рецепторов специфическим блокатором наблюдается расширение мышечных сосудов (снижение периферического сопротивления) в ответ на введение адреналина (рис. 16.4, *Б*), поскольку в этом случае возбуждаются только β-ре-

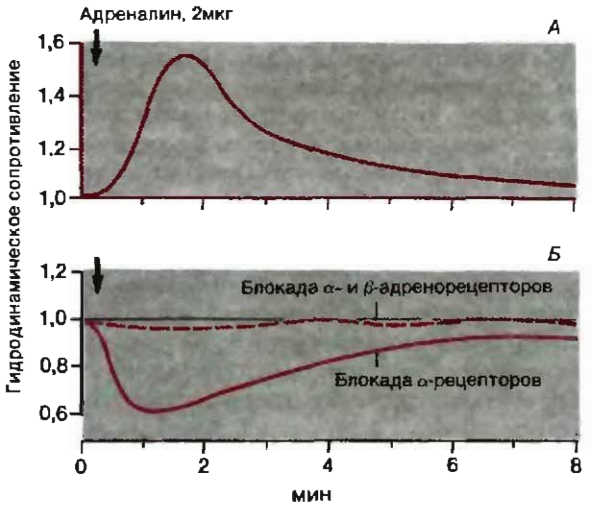


Рис. 16.4. Влияние α- и β-адреноблокаторов на изменение гидродинамического сопротивления в сосудах изолированной перфузируемой скелетной мышцы (по оси ординат), вызванное внутриартериальным введением адреналина (по Schmidt-Vanderheyen Koepchen. Pflugers Arch., **298**, 1 (1967))

цепторы (так называемая *парадоксальная реакция на адреналин*). После блокирования этих рецепторов β-адреноблокаторами адреналин практически не оказывает влияния на мышечные сосуды (рис. 16.4, *Б*). Полагают, что в физиологических условиях при нормальном достаточно низком уровне адреналина в крови он оказывает расширяющее действие на мышечные артерии, поскольку преобладает эффект β-рецепторов (см. рис. 16.5).

В большинстве органов, реагирующих на катехоламины, клеточные мембраны содержат как α-, так и β-рецепторы, и эффекты возбуждения рецепторов этих двух типов, как правило, бывают противоположными (антагонистическими). В физиологических условиях реакция какого-либо органа на адреналин и норадреналин, поступающие с кровью либо выделяющиеся при возбуждении симпатических нервов, зависит от преобладания α- или β-адренергического эффекта.

В табл. 16.1 указаны рецепторы, опосредующие **физиологические эффекты** двух катехоламинов в наиболее важных органах. В связи с тем что норадреналин очень сильно активирует β-рецепторы миокарда, но вызывает лишь слабую реакцию β-рецепторов гладких мышц сосудов, бронхов и трахеи, сердечные β-рецепторы называют рецепторами типа

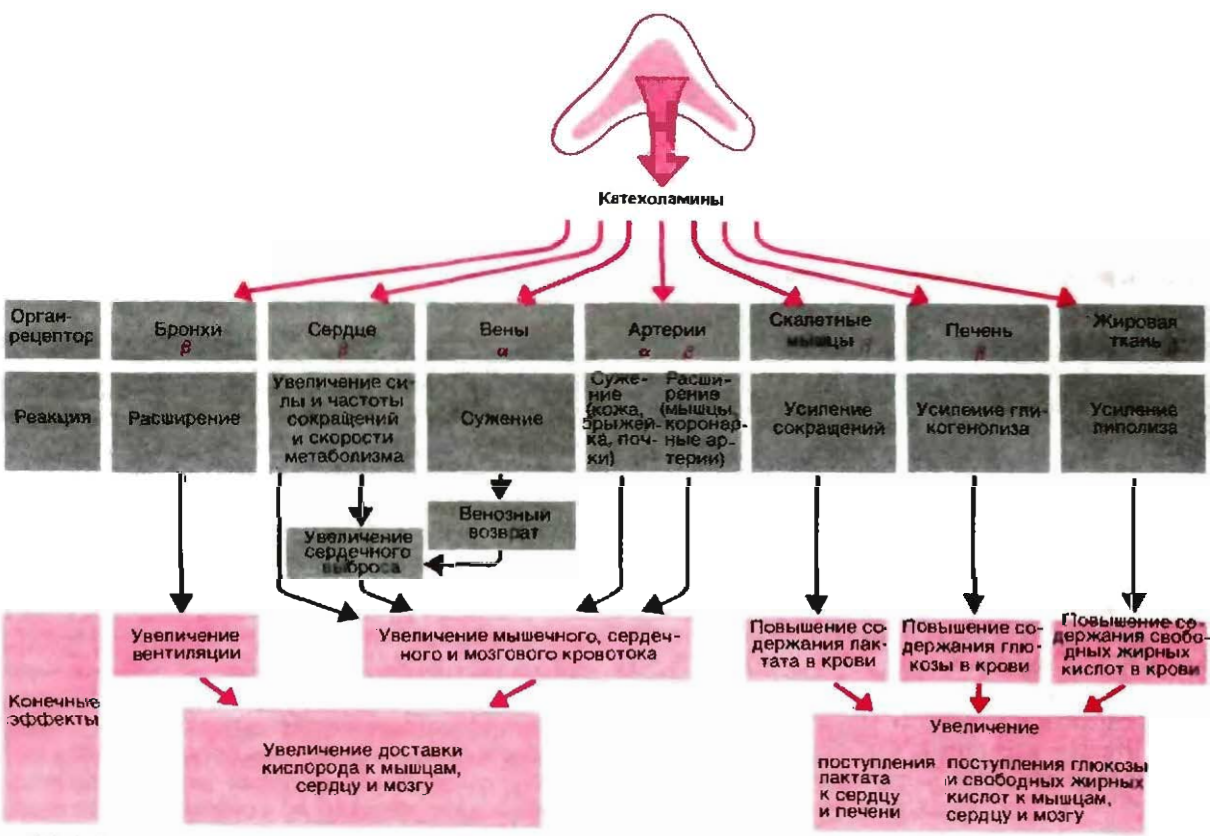


Рис. 16.5. Влияние адреналина – гормона мозгового вещества надпочечников – на различные органы

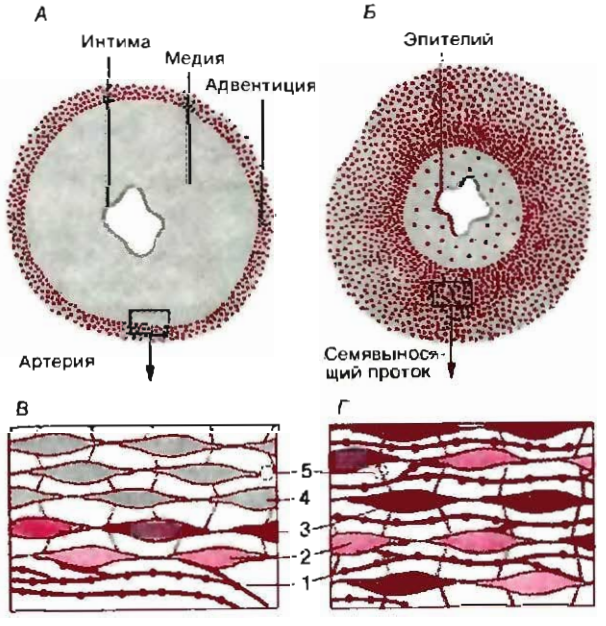
β_1, а β-рецепторы сосудов и бронхов – типа β_2. Пока еще разделить все β-рецепторы организма по категориям β_1 и β_2 не представляется возможным [10].

Другие медиаторы в периферических отделах симпатической и парасимпатической систем. По-видимому, норадреналин и ацетилхолин не являются единственными медиаторами в периферическом отделе вегетативной нервной системы. В экспериментальных условиях было показано, что эффекты, возникающие во многих органах в результате активации вегетативных нервов, не элиминируются ни адренолитическими, ни холинолитическими препаратами. Так, у млекопитающих кожные сосуды иннервируются постганглионарными сосудорасширяющими нейронами, медиатором которых не служит ни адреналин, ни ацетилхолин. Стимулирующее действие нейронов на экзокринные железы (потовые и слюнные) приводит к расширению сосудов, расположенных рядом с этими железами (т.е. к увеличению в них кровотока). Эти железы активируются ацетилхолином, а их вазодилатацию, как полагают, вызывает вещество, относящееся к классу нейропептидов, – вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Обнаружено, что ацетилхолин и ВИП одновременно присутствуют в расширениях иннервирующих эти железы постганглионарных нейронов и оба выделяются при возбуждении последних. Во многих преганглионарных нейронах спинного мозга также содержится не только ацетилхолин, но и какой-либо нейропептид (например, метэнкефалин, нейротензин, ВИП, холецистокинин, вещество Р). Однако роль медиаторов вегетативной нервной системы пока еще убедительно не доказана ни для одного из этих веществ [26, 32].

Мозговое вещество надпочечников. Общее действие адреналина и норадреналина

Мозговое вещество надпочечников представляет собой видоизмененные симпатические ганглии. С онтогенетической точки зрения клетки мозгового вещества *гомологичны* постганглионарным симпатическим нейронам. Преганглионарные волокна образуют на этих клетках возбуждающие холинергические синапсы (рис. 16.1). Выделение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников регулируется исключительно со стороны нервной системы. При возбуждении преганглионарных волокон у человека в кровоток обычно выбрасывается смесь катехоламинов, состоящая из **адреналина** (немногим более **80%**) и **норадреналина** (чуть меньше **20%**). У различных животных соотношение адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников значительно варьирует. Так, доля норадреналина в мозговом веществе надпочечника кита составляет 70–80%; у кролика же надпочечники содержат почти исключительно адреналин. Эти два катехоламина вырабатываются различными клетками мозгового вещества.

Катехоламины, выделяемые мозговым веществом надпочечников, действуют на те же эффекторные органы, что и постганглионарные симпатические нейроны. Однако в норме, по-видимому, они оказывают выраженное влияние лишь на те органы или участки органов, которые не иннервируются либо слабо иннервируются симпатическими нервами (например, среднюю оболочку артерий; рис. 16.6, *А, Б*). Действие катехоламинов крови на органы с богатой симпатической иннервацией (например, семявыносящий проток; см. рис. 16.6, *Б, Г*), по-видимому, незначительно. Очевидно, катехоламины мозгового вещества надпочечников участвуют главным образом в регуляции **обменных процессов.** Они усиливают высвобождение *свободных жирных кислот* из подкожной жировой ткани и образование *глюкозы* и *лактата* из гликогена (см. табл. 16.1). Таким образом, катехоламинам мозгового вещества надпочечников следует приписывать главным образом функцию **метаболических гормонов** (см. с. 411). Эти метаболические эффекты катехоламинов



1. Нервные волокна с расширениями
2. Непосредственно иннервируемые мышечные клетки
3. Мышечные клетки с прямой связью и электротонической передачей синаптических потенциалов
4. Мышечные клетки с непрямой связью; возбуждение передается лишь посредством потенциалов действия
5. Нексус (область контакта с низким сопротивлением)

Рис. 16.6. Нейроэффекторная передача в периферическом отделе вегетативной нервной системы. Распределение адренергических окончаний (показано красным) в гладкомышечных слоях резистивного сосуда (артерии уха кролика) (*А, Б*) и семявыносящего протока (*Б, Г*) [2]

опосредованы преимущественно β-рецепторами (табл. 16.1).

У человека **в состоянии покоя** из мозгового вещества надпочечников выделяется приблизительно 8–10 нг катехоламинов на 1 кг массы в минуту. Эта величина обусловлена исходным тонусом преганглионарных симпатических волокон; таким образом, высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников зависит от влияния ЦНС. При таких экстремальных состояниях, как кровопотеря, гипотермия, гипогликемия, гипоксия, ожоги или большая физическая нагрузка, скорость высвобождения катехоламинов увеличивается. В последнем случае благодаря влиянию симпатической нервной системы, опосредованному выделением катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и из окончаний постганглионарных нейронов, возрастает доставка кислорода и субстратов окисления к скелетным мышцам, сердцу и головному мозгу. Через β-адренорецепторы катехоламины мозгового слоя вызывают повышение содержания свободных жирных кислот, глюкозы и лактата в крови. Кроме того, при действии адреналина на β-рецепторы происходит расширение артерий скелетных мышц и сердца (рис. 16.5). Одновременно (главным образом в связи с возбуждением постганглионарных симпатических нейронов) возрастает сердечный выброс, наступает генерализованное сужение вен, а также артерий кожи и внутренних органов; бронхи при этом расширяются. Все эти эффекты могут быть опосредованы либо α-, либо β-рецепторами (рис. 16.5) [13].

Главным фактором, влияющим на деятельность мозгового вещества надпочечников, служит (кроме описанных выше экстремальных ситуаций) эмоциональное состояние организма. При эмоциональном стрессе интенсивность высвобождения катехоламинов может временно увеличиваться более чем в 10 раз по сравнению с уровнем покоя. Этот выброс гормонов мозгового вещества связан с влияниями гипоталамуса и лимбической системы. Центральные механизмы, лежащие в основе активации всех этих структур, мало изучены. Возможно, что при постоянных стрессорных воздействиях, часто встречающихся в условиях современной жизни (и у представителей некоторых профессий), повышенное содержание катехоламинов в крови может способствовать развитию некоторых заболеваний.

Реакции эффекторных органов на экстремальные воздействия и сильный эмоциональный стресс, связанные с возбуждением постганглионарных симпатических нейронов и мозгового вещества надпочечников, могут быть названы **стрессорными реакциями.** Они включают *одинаковые* ответы почти всех отделов симпатической нервной системы, и в связи с этим можно говорить о **симпатоадреналовой системе** [4]. Такое общее возбуждение всей симпатической нервной системы при внешних и внутренних экстремальных условиях связано главным образом с влиянием гипоталамуса.

Хирургическое удаление периферической симпатической нервной системы у животного (например, у кошки или собаки) не приводит к тяжелым нарушениям его нормальной жизнедеятельности в покое и при постоянных условиях окружающей среды. Однако такое животное теряет возможность приспосабливаться к экстремальным нагрузкам, например температурным воздействиям или физической деятельности, так как у него отсутствует механизм быстрой доставки больших количеств кислорода, глюкозы и свободных жирных кислот к головному мозгу, сердцу и скелетным мышцам (рис. 16.5) [3].

Синаптическая организация периферического отдела вегетативной нервной системы

Адренергический нейрон. Нейроэффекторная передача. Большинство адренергических нейронов обладает длинными тонкими аксонами (рис. 16.1), многократно ветвящимися в органах и образующими так называемые адренергические сплетения. Согласно подсчетам, общая длина конечных ветвей такого нейрона может достигать 10–30 см. На этих ветвях имеются многочисленные (250–300 на 1 мм) **расширения**, в которых синтезируется, запасается и инактивируется норадреналин. При возбуждении адренергических нейронов норадреналин высвобождается из этих расширений во внеклеточное пространство. Поскольку при этом он выбрасывается из большого количества расширений, возбуждение адренергических нейронов действует не столько на одиночные гладкомышечные клетки, сколько на всю **гладкомышечную ткань** в целом. Отдельные гладкомышечные волокна соединяются друг с другом посредством контактов с низким электрическим сопротивлением (рис. 16.6) Благодаря таким «плотным контактам», или *нексусам*, постсинаптические потенциалы и потенциалы действия могут *электротонически* передаваться от клетки к клетке (на рис. 16.6, *В* и *Г* – клетки с прямой связью). Более удаленные клетки возбуждаются лишь под влиянием потенциалов действия, возникающих в том случае, когда постсинаптические потенциалы в непосредственно иннервируемых гладкомышечных клетках превышают пороговый уровень. Потенциалы действия распространяются в виде волны возбуждения по всей гладкомышечной ткани (рис. 16.6, *В, Г*, клетки с непрямой связью). Таким образом, деполяризация нескольких гладкомышечных клеток под действием медиатора приводит к *одновременному сокращению* всех клеток гладкой мышцы.

Плотность иннервации различных гладкомышечных органов значительно колеблется. В органах, характеризующихся особенно богатой иннервацией, на многих клетках имеются прямые нервно-мышечные соединения. В таких соединениях расстояние между расширением симпати-

ческого аксона и мембраной гладкомышечной клетки равно примерно 20 нм (рис. 16.6, *Б, Г*). Примером подобных органов могут служить семенной проток и ресничная мышца. В этом случае гладкомышечные клетки находятся целиком под нервным контролем; катехоламины крови на них, как правило, не действуют. Напротив, в большинстве кровеносных сосудов иннервируются почти исключительно адвентициальная оболочка и лишь внешние слои средней оболочки (расстояние между расширениями аксонов и гладкомышечными волокнами в нервно-мышечных соединениях сосудистой стенки составляет примерно 80 нм или более). На большую часть гладких мышц средней оболочки симпатические нервы оказывают непрямое влияние, опосредованное электротоническими воздействиями (рис. 16.6, *А, Б*). В результате такого неравномерного распределения иннервации на мускулатуру сосудов оказывают значительное влияние катехоламины, диффундирующие из крови в их стенки, так как эти катехоламины не инактивируются в результате поглощения их расширениями симпатических волокон.

На гладкие мышцы, прямая иннервация которых со стороны постганглионарных симпатических аксонов либо слабо выражена, либо отсутствует в связи с большим нервно-мышечным расстоянием, катехоламины крови оказывают более сильное действие. Примером могут служить гладкомышечные волокна крупных артерий эластического типа, циркулярных и продольных мышечных слоев кишечника и мускулатуры матки [2].

Гиперчувствительность вегетативных эффекторов после денервации. Органы, иннервируемые вегетативной системой, могут в какой-то мере атрофироваться в результате бездействия, но не подвергаются дегенерации при гибели снабжающих их нервов. Спустя 2–30 дней (для разных органов по-разному) после денервации или децентрализации (путем перерезки преганглионарных волокон) развивается **гиперчувствительность** органов к медиаторам вегетативной нервной системы и веществам медиаторного типа. Так, если разрушить симпатическую иннервацию зрачка животного путем удаления верхнего шейного ганглия, то сначала наблюдается сужение зрачка в результате преобладания парасимпатического тонуса (табл. 16.1). Через несколько недель зрачок вновь расширяется, причем степень его расширения увеличивается при эмоциональном возбуждении. Это явление связывают с гиперчувствительностью, или *сенситизацией* денервированной мышцы, расширяющей зрачок, к адреналину и норадреналину, выделяемым мозговым веществом надпочечников (см. с. 350). При эмоциональном возбуждении и испуге содержание этих веществ в крови повышается. После денервации гиперчувствительность обычно более выражена, чем после децентрализации.

Механизм денервационной гиперчувствительности до конца не ясен. Возможно, он связан с изменениями электрофизиологических свойств мембран (уменьшением мембранного потенциала и порога возбуждения) и распределения кальция (увеличением кальциевой проницаемости мембран, повышением внутриклеточной концентрации кальция) в клетках денервированных органов. Все эти изменения вызваны отсутствием медиаторов, выделяемых обычно постганглионарными нейронами. Денервационную гиперчувствительность можно считать результатом *адаптации чувствительности вегетативных эффекторов* к уровню активности иннервирующих их постганглионарных нейронов. Если этот уровень постоянно понижен, то чувствительность эффектора повышается, и наоборот [1, 33].

Симпатические ганглии. Как уже указывалось, передача возбуждения от преганглионарных нейронов к постганглионарным в симпатических ганглиях осуществляется при помощи *ацетилхолина* (рис. 16.2). На каждом постганглионарном нейроне конвергирует множество преганглионарных аксонов, и, с другой стороны, ветви каждого преганглионарного аксона дивергируют к нескольким постганглионарным нейронам. Степень такой конвергенции и дивергенции чрезвычайно широко варьирует у животных разных видов и в разных симпатических ганглиях. Постганглионарных нейронов обычно значительно больше, чем преганглионарных аксонов. Так, в состав верхнего шейного ганглия человека входит 1 млн. постганглионарных нервных клеток, к которым подходит 10 тыс. преганглионарных волокон; таким образом, каждый преганглионарный аксон снабжает по меньшей мере 100 постганглионарных нейронов. Дивергенция и конвергенция обеспечивают высокую надежность проведения возбуждения в ганглиях. Большую роль играет пространственная и временна́я суммация постсинаптических потенциалов, так как одиночные импульсы, поступающие по преганглионарным волокнам, обычно не могут вызвать сверхпороговые постсинаптические потенциалы в постганглионарных нейронах. Кроме *никотиноподобного* эффекта, обеспечивающего передачу возбуждения в симпатическом ганглии, ацетилхолин и другие вещества, выделяемые пресинаптическими окончаниями, вызывают медленно нарастающие длительные деполяризующие и гиперполяризующие постсинаптические потенциалы. Эти *медленные синаптические холинергические потенциалы* связаны главным образом с *мускариноподобным эффектом* ацетилхолина (с. 347). Функциональное значение медленных постсинаптических потенциалов до сих пор неизвестно. Не исключено, что они участвуют в регуляции возбудимости постганглионарных нейронов, т. е. порога возникновения в них потенциалов действия. В этом случае симпатические ганглии следует считать простейшими *интегративными центрами* [9, 32].

Пресинаптическая регуляция выделения медиаторов. Медиаторы вегетативной нервной системы оказывают не только постсинаптическое действие на мембраны эффекторных клеток и (в вегетативных ганглиях) постганглионарные нейроны. Они влияют также на высвобождение медиаторов из самих пресинаптических окончаний. Эти пресинаптические эффекты медиаторов опосредованы **адренергическими** и **холинергическими рецепторами** пресинаптических окончаний.

При действии норадреналина на пресинаптические α-адренорецепторы выделение медиатора падает, а при возбуждении пресинаптических β-рецепторов возрастает (рис. 16.7). Возможно, в физиологических условиях значительное повышение концентрации норадреналина в синаптической щели при сильном возбуждении постганглионарных нейронов приводит к торможению выделения норадреналина вследствие активации пресинаптических α-рецепторов (по *механизму отрицательной обратной связи*).

Адреналин крови, выделяемый мозговым веществом надпочечников, может реагировать с пресинаптическими β-рецепторами; при этом выброс норадреналина увеличивается (*по механизму положительной обратной связи*).

В органах, иннервируемых и симпатическими, и парасимпатическими волокнами (например, в сердце, мышцах бронхов и желудочно-кишечном тракте), может наблюдаться реципрокное торможение высвобождения медиаторов из адренергических и холинергических пресинаптических окончаний (рис. 16.7, *Б*), обусловленное взаимодействием этих окончаний. Показано, что при одновременном возбуждении симпатических и парасимпатических сердечных нейронов выделение ацетилхолина последними уменьшается. Этот эффект опосредован α-адренорецепторами, расположенными на пресинаптических холинергических окончаниях (рис. 16.7, *Б*). Вместе с тем возбуждение парасимпатических сердечных нейронов приводит к снижению выделения норадреналина постганглионарными симпатическими нейронами. В осуществлении этого тормозного эффекта принимают участие мускариновые холинорецепторы (см. с. 347; рис. 16.7). Эти ингибиторные взаимодействия между холинергическими и адренергическими пресинаптическими окончаниями свидетельствуют о том, что *антагонизм* между двумя отделами вегетативной нервной системы может проявляться на уровне пресинаптических волокон [45, 52].

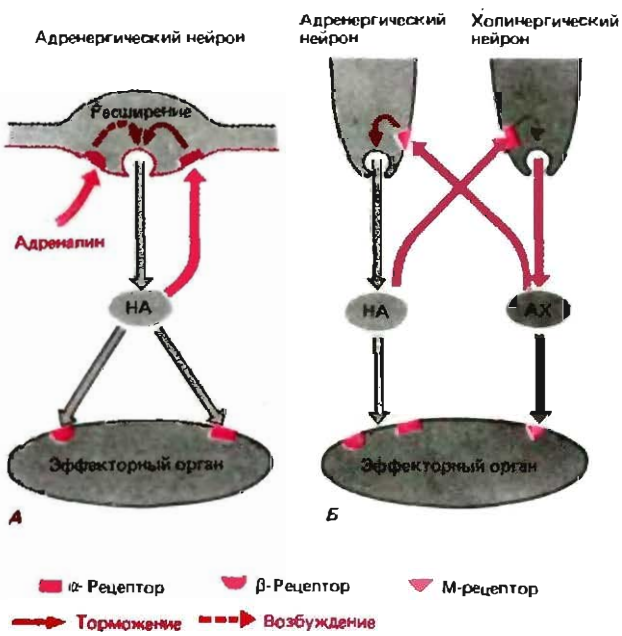


Рис. 16.7. Пресинаптическая медиаторная регуляция высвобождения медиаторов. НА - норадреналин, АХ – ацетилхолин

В фармакологических исследованиях было показано, что в периферическом отделе вегетативной нервной системе существуют пресинаптические и постсинаптические рецепторы, не относящиеся к холино- и адренорецепторам. Это рецепторы дофамина, опиатов, ангиотензина и других пептидов и простагландина Е. Возможно, что все эти рецепторы не играют какой-либо роли в физиологических условиях, хотя имеют большое значение для медикаментозной терапии. Все виды рецепторов, обнаруженные в вегетативной нервной системе, были также найдены в пре- и постсинаптических мембранах нейронов ЦНС. В последнем случае эти рецепторы имеют большое физиологическое значение для регуляции нервных процессов (см. с. 381), а также служат участками действия многих нейротропных веществ.

Энтеральная нервная система

В состав желудочно-кишечного тракта входят самые разные эффекторные системы - гладкомышечные и эпителиальные образования, кровеносные сосуды и эндокринные клетки (с. 740). За регуляцию и координацию всех этих структур отвечает энтеральная нервная система, парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы и висцеральные афференты – спинальные и вагальные. Большинство простейших функций желудочно-кишечного тракта не нарушается при разрыве экстраорганных (парасимпатических и симпатических) нервных путей. Клеточные тела большинства нейронов энтеральной нервной системы залегают в **межмышечном** (ауэрбаховом) и **подслизистом** (мейснеровом) **нервных сплетениях.** К этой системе относятся афферентные нейроны (т.е. нейроны, дендриты которых обладают рецепторными свойствами), вставочные и двигательные нейроны. У человека в состав энтеральной нервной системы входит около 10^8 нейронов – примерно столько же, сколько их содержится в спинном мозгу. Это число

значительно превышает количество преганглионарных парасимпатических волокон блуждающих нервов (около 2000), иннервирующих внутрикишечные нервные клетки.

Общие принципы деятельности энтеральной нервной системы могут быть проиллюстрированы схемой, приведенной на рис. 16.8. В этой системе заложены **сенсомоторные программы** регуляции и координации эффекторных структур. Программы «записаны» в афферентных, вставочных (интер-) и мотонейронах, а также тормозных и возбуждающих связях между ними. Из подобных программ (на рис. 16.8 они изображены комбинацией из прямоугольника, круга и овала) складывается интегративная деятельность энтеральной нервной системы. ЦНС через экстраорганные эфферентные нервы может влиять на активность интрамуральных нейронных контуров, однако это влияние направлено в основном на модуляцию их автономной активности. Некоторые двигательные нейроны энтеральной нервной системы (особенно в стенках желудка и дистальных отделов толстого кишечника) служат одновременно постганглионарными парасимпатическими нейронами (см. рис. 16.9). Постганглионарные симпатические нейроны, не иннервирующие кровеносные сосуды, не оказывают прямого влияния на эффекторные клетки; исключение составляют лишь гладкомышечные сфинктеры (см. рис. 16.9). Информация о процессах, происходящих в желудочно-кишечном тракте, поступает в ЦНС по висцеральным афферентам, идущим к спинному и продолговатому мозгу. Кроме того, имеется и обратная афферентная связь к постганглионарным симпатическим нейронам превертебральных ганглиев (3 – на рис. 16.9). В целом энтеральная нервная система функционирует подобно **интеллектуальному компьютерному терминалу.** В непосредственной близости от эффекторных органов располагаются рефлекторные контуры, отвечающие за постоянное приспособление деятельности эффекторных систем к условиям, создающимся в просвете кишечника. ЦНС же работает подобно центральному компьютеру, получая через висцеральные афференты информацию о функциональном состоянии желудочно-кишечного тракта и изменяя это состояние в соответствии с потребностями организма. Иными словами, ЦНС выполняет функции стратегического управления, при этом не столько непосредственно управляя отдельными мотонейронами, сколько модулируя программы, заложенные в нейронных контурах, и их выполнение энтеральной нервной системой. Прямое же влияние со стороны ЦНС должно быть более выражено в начальном и в конечном участках желудочно-кишечного тракта, где осуществляется управление процессами приема пищи и дефекации.

На основании электрофизиологических, фармакологических, биохимических, гистохимических и ультраструктурных критериев в энтеральной нервной системе были выделены более 10 различных типов нейронов. Интернейроны и мотонейроны оказывают на другие нервные или эффекторные клетки

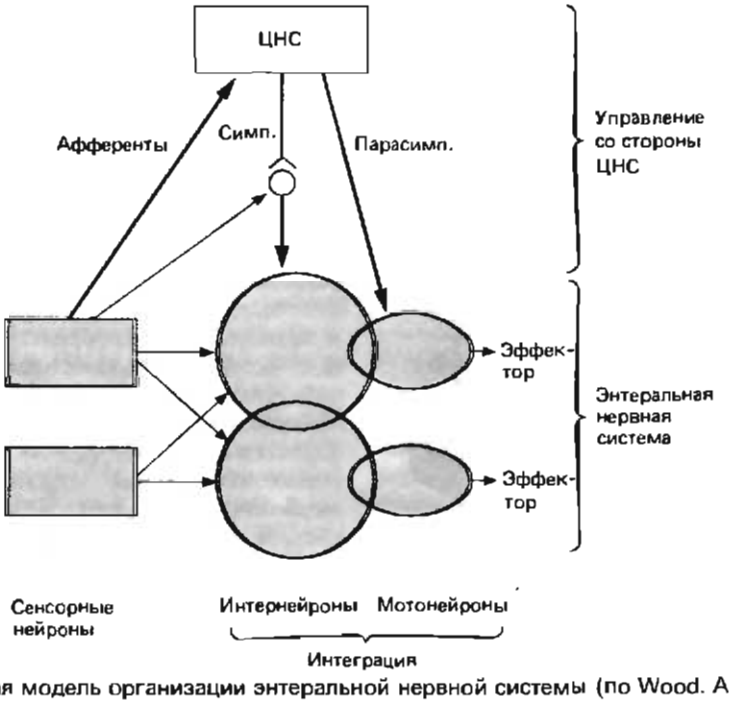


Рис. 16.8. Эвристическая модель организации энтеральной нервной системы (по Wood. Am. J. Physiol., **247**, G585 (1984))

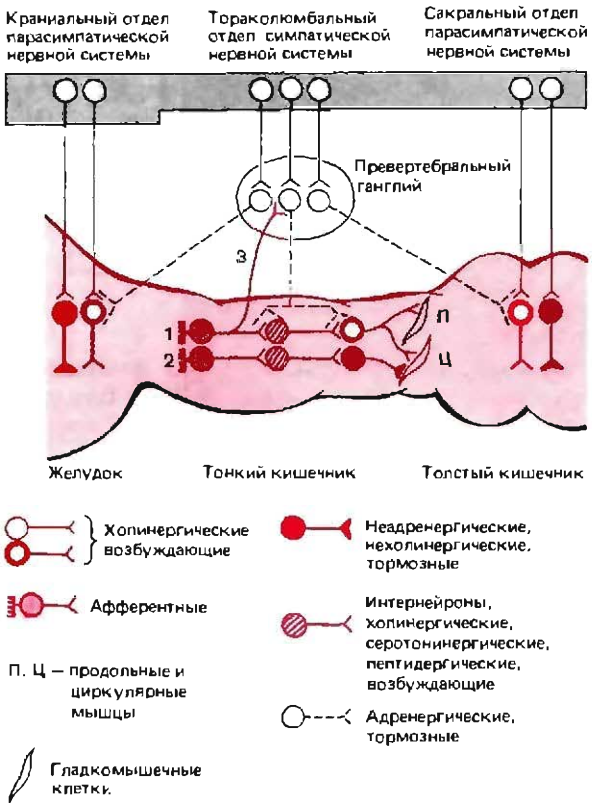


Рис. 16.9. Организация энтеральной нервной системы и экстраорганных симпатических и парасимпатических путей, управляющих ее деятельностью. 1, 2 возбуждающие и тормозные пути, отвечающие за перистальтические рефлексы; 3 – коллатерали афферентного нейрона, идущие к постганглионарным симпатическим нейронам в превертебральном ганглии (по Burnstock. Pharmacol. Rev., **24**, 509 (1972) и Holman в [1] с изменениями)

как возбуждающее, так и тормозное действие. В интрамуральных нейронах кишечника обнаружены кроме ацетилхолина около 10 различных веществ (типа серотонина, АТФ и нейропептидов), которые могут играть роль нейромедиаторов или нейромодуляторов либо выполнять паракринные функции. О строении рефлекторных дуг, отвечающих за регуляцию отдельных функций желудочно-кишечного тракта (например, перистальтики, сегментации, маятникообразных движений, местного кровотока), известно мало. Нейронный контур, управляющий пропульсивной перистальтикой, возможно, состоит из двух рефлекторных дуг – тормозной (2 – на рис. 16.9) и возбуждающей (1 – на рис. 16.9), расположенных в стенке кишечника в орально-анальном направлении. Первичная реакция на растяжение стенки кишечника – это рефлекторное торможение круговой мускулатуры (на рис. 16.9 – дуга 2), приводящее к расслаблению кишечной стенки. Затем возникает рефлекторное возбуждение круговой и продольной мускулатуры (дуга 1), проявляющееся в нисходящем сокращении кишечника. По своей медиаторной природе тормозные нейроны не являются ни холинергическими, ни адренергическими; возможно, они выделяют АТФ или какой-либо нейропептид (например, ВИП; см. с. 54). Афферентные нейроны, по-видимому, пептидергические. Некоторые возбуждающие нейроны выделяют ацетилхолин; определенную роль в качестве медиаторов играют и другие вещества, например серотонин и соматостатин.

Симпатические постганглионарные (адренергические) волокна, иннервирующие кишечник, непосредственно влияют на его резистивные и емкостные сосуды, а также на гладкомышечные сфинктеры (например, внутренний сфинктер заднего прохода). В то же время они оказывают довольно слабый эффект на гладкую мускулатуру, не относящуюся к сфинктерам. Эти волокна ингибируют высвобождение медиаторов из пресинаптических окончаний преганглионарных парасимпатических аксонов (с. 352) и, возможно, других аксонов. В превертебральных симпатических ганглиях на постганглионарных симпатических нейронах переключаются не только преганглионарные волокна; к ним через холинергические синапсы поступают сигналы от афферентных нейронов, тела которых расположены в стенке кишечника (3 – на рис. 16.9). Кроме того, они могут образовывать пептидергические синапсы с коллатералями первичных афферентных нейронов, тела которых залегают в спинномозговых узлах.

Парасимпатические преганглионарные аксоны переключаются в энтеральной нервной системе не только на мотонейронах, возбуждающих гладкие мышцы кишечника, но также на тормозных мотонейронах (рис. 16.9). Такое центральное торможение более выражено в области орального и анального концов пищеварительного тракта. Возможно, оно играет важную роль в рефлекторном расслаблении желудка после приема пищи и в регуляции сдерживания каловых масс в прямой кишке [1, 26, 36, 53].

16.2. Центральная организация спинномозгового и стволового отделов вегетативной нервной системы

Общий конечный пре- и постганглионарный пути вегетативной нервной системы; локализация преганглионарных нейронов

Возбуждение преганглионарных симпатических и парасимпатических нейронов, расположенных в спинном мозгу и в стволе мозга, происходит в результате интегративных процессов, протекающих

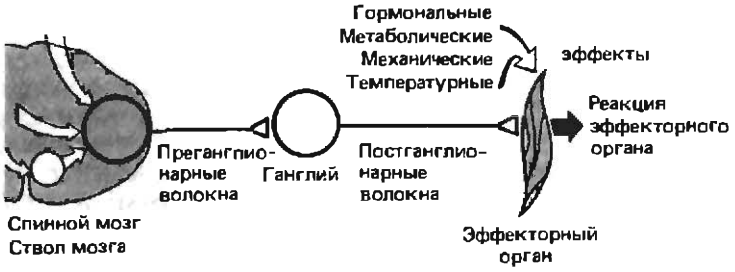


Рис. 16.10. Нейронный субстрат общего конечного пути вегетативной нервной системы

в ЦНС. Далее это возбуждение передается через соответствующие синапсы на преганглионарные нейроны и затем на эффекторные органы. В настоящее время накоплено довольно много прямых и непрямых экспериментальных данных в пользу того, что многие эффекторные вегетативные органы иннервируются функционально (а может быть, и анатомически) различными пре- и постганглионарными нервными путями. Так, регуляция потоотделения и кожного кровотока осуществляется разными пре- и постганглионарными нейронами; разные симпатические нейроны отвечают также за торможение моторики желудочно-кишечного тракта (рис. 16.9) и регуляцию просвета резистивных и емкостных сосудов внутренних органов. Экспериментальные данные последних лет позволяют утверждать, что пре- и постганглионарные нейронные пути, идущие к внутренним органам, могут по аналогии с мотонейронами скелетных мышц рассматриваться как общие конечные пути вегетативной нервной системы (рис. 16.10). Подобная концепция не противоречит представлениям о протекании в симпатических (см. рис. 16.9) и некоторых парасимпатических (см. с. 352) ганглиях интегративных процессов. Она не исключает и того, что деятельность многих внутренних органов регулируется не только постганглионарными нейронами, но также гормональными и метаболическими факторами, механическими процессами и другими влияниями (например, температурными) (см. рис. 16.10). Так, сопротивление сосудов скелетных мышц кровотоку зависит от активности соответствующих постганглионарных сосудосуживающих нейронов, миогенной активности гладких мышц этих сосудов, метаболического состояния скелетных мышц и содержания катехоламинов в крови.

Клеточные тела преганглионарных симпатических и крестцовых парасимпатических нейронов залегают в промежуточной зоне пояснично-грудного и крестцового отделов спинного мозга. В пояснично-грудном отделе к этой зоне относится **промежуточно-боковое (интермедиолатеральное) ядро** (ПБЯ), вставочное ядро (ВЯ) и центральное вегетативное ядро (ЦВЯ) (рис. 16.12). Тела большинства преганглионарных симпатических нейронов располагаются в канатиковой (в белом веществе) и в главной частях ПБЯ (на рис. 16.12–ПБк и ПБг). Возможно, что в различных частях промежуточной зоны локализованы функционально различные преганглионарные нейроны. Так, тела симпатических преганглионаров, иннервирующих эффекторные структуры скелетных мышц и кожи, занимают в ИЛЯ более латеральное положение, а тела нейронов, управляющих внутренними органами,–более медиальное. Тела преганглионарных парасимпатических нейронов, идущих к мочевому пузырю, залегают в крестцовом отделе латерально (на границе с белым веществом), а иннервирующих толстый кишечник–более медиально.

Тела преганглионарных парасимпатических нейронов, регулирующих деятельность сердца, гладкой мускулатуры трахеи и бронхов и желудочно-кишечного тракта, расположены в продолговатом мозге в дорсальном ядре блуждающего нерва и в обоюдном ядре. Тела преганглионарных парасимпатических нейронов, иннервирующих слюнные и слезные железы, залегают в слюноотделительном ядре продолговатого мозга, а гладкие мышцы глаз–в ядре Эдингера–Вестфаля среднего мозга [4, 39, 42].

Тонус вегетативных нервов в покое

Значение тонуса покоя вегетативных нервов для регуляции функции внутренних органов. Многие пре- и постганглионарные вегетативные нейроны, в частности снабжающие кровеносные сосуды и сердце, обладают спонтанной активностью, или **тонусом покоя**. Этот тонус имеет важнейшее значение для регуляции функции внутренних органов. Так, в результате тонуса сосудосуживающих нервов гладкая мускулатура сосудов находится в состоянии относительного сокращения. От степени этого сокращения зависит поперечное сечение сосудов и, следовательно, их гидродинамическое сопротивление. Изменения тонуса сосудосуживающих нервов могут приводить к увеличению либо к уменьшению кровотока через орган по сравнению с уровнем покоя. Таким образом, одни и те же постганглионарные нейроны могут оказывать разнонаправленные влияния на просвет сосудов.

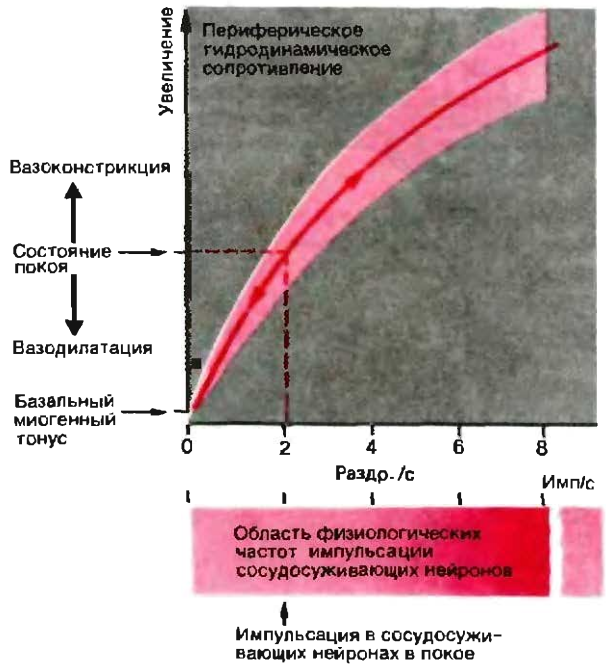


Рис. 16.11. Зависимость гидродинамического сопротивления сосудов скелетных мышц задней конечности кошки (по оси ординат) от частоты надпороговых электрических раздражений преганглионарных волокон поясничного отдела симпатического ствола. Область, закрашенная красным, соответствует диапазону полученных значений (по Mellander, Acta Physiol. Scand., **50**, Suppl. **176**, 1 (1960) с изменениями)

На рис. 16.11 изображена схема тонических влияний постганглионарных нейронов на сосудистое сопротивление. Видно, что гидродинамическое сопротивление артериального русла в лапе кошки возрастает при увеличении частоты раздражения поясничного отдела симпатического ствола. Периферическое сопротивление, равное сопротивлению покоя in vivo, соответствует частоте раздражений порядка *двух стимулов в секунду*. Снижение частоты раздражения приводит к вазодилатации и уменьшению периферического сопротивления; повышение же частоты стимуляции сопровождается вазоконстрикцией и увеличением периферического сопротивления. После фармакологического или хирургического выключения тонуса сосудосуживающих нервов на величину периферического сопротивления продолжают оказывать влияние только спонтанные сокращения гладких мышц сосудов (**базальный миогенный тонус**) и катехоламины крови (норадреналин и адреналин) (см. с. 349). На рис. 16.11 красным цветом показаны физиологические границы, в пределах которых кровоток может изменяться под действием сосудосуживающих нервов (см. также рис. 20.24, с. 526).

Аналогичным образом регулируются функции многих органов. **Тонус покоя** периферических вегетативных нейронов можно измерить либо непрямыми методами (например, путем оценки реакции эффекторного органа при электрическом раздражении вегетативных нервов), либо посредством прямой регистрации активности пре- и постганглионарных нейронов. Величина этой активности колеблется от 0,1 до 4 Гц; в кожных и мышечных сосудосуживающих волокнах в покое и при нейтральной температуре окружающей среды она составляет, по-видимому, около 1–2 Гц [39, 41].

Очевидно, уровень тонической активности вегетативных нервов соответствует физиологическим свойствам гладких мышц. Поскольку сокращение этих мышц характеризуется длительным и медленным нарастанием и расслаблением, низкочастотная тоническая импульсация в вегетативных нервах приводит к постоянному небольшому сокращению (**тонусу**) гладкомышечных структур [8].

Спинальные вегетативные рефлексы

Сегментарная организация вегетативных рефлексов. Афферентные и вегетативные эфферентные структуры, синаптически связанные на уровне сегментов спинного мозга, образуют **дугу вегетативного рефлекса.** В отличие от дуги моносинаптического рефлекса растяжения даже простейшие спинальные вегетативные рефлексы, по-видимому, не содержат прямых переключений афферентных волокон (висцеральных и соматических) на преганглионарных нейронах; самый короткий путь между этими структурами включает два синапса. Таким образом, в дуге вегетативного рефлекса между афферентными и постганглионарными нейронами имеется по меньшей мере **три синапса** (рис. 6.12), два из которых лежат в сером веществе спинного мозга, а один – в вегетативном ганглии.

Для чувствительной и вегетативной иннервации некоторых органов характерна довольно четкая сегментарная организация. Афферентные волокна от сердца и выделительных органов переключаются в пределах сегментов спинного мозга на преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны, иннервирующие эти же органы (кишечно-кишечные рефлексы, кардио-кардиальные рефлексы; эвакуаторные рефлексы, см. с. 360). Возможно, что существуют подобные сегментарные спинальные рефлексы и для других внутренних органов.

Проявления сегментарной организации вегетативной иннервации внутренних органов можно наблюдать и в **клинике.** При заболевании этих органов (например, холецистите или аппендиците) возникает напряжение мускулатуры в области, соответствующей локализации патологического процесса, и, кроме того, наблюдается покраснение кожи в участке (*дерматом*), иннервируемом афферентами и эф-

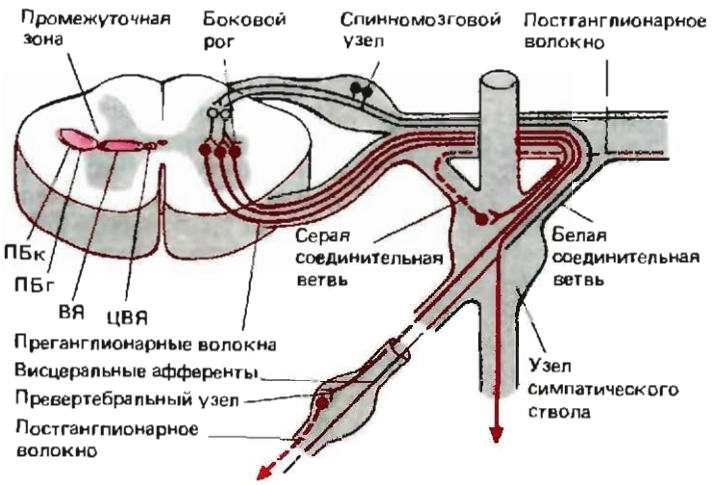


Рис. 16.12. Строение спинальной вегетативной рефлекторной дуги. *Слева*: ядра промежуточной зоны, в которых располагаются преганглионарные симпатические нейроны. ПБк и ПБг – соответственно канатчиковая и главная части промежуточно-бокового ядра; ВЯ – вставочное ядро; ЦВЯ – центральное вегетативное ядро (по Ranson, Clark. The Anatomy of the Nervous System, 1959; Petras, Cumminas. J. Comp. Neurol. **146**, 189 (1972))

ферентами одноименного сегмента спинного мозга. Покраснение кожи обусловлено тормозным действием афферентных волокон от пораженного органа на симпатические сосудосуживающие кожные волокна того же сегмента. Защитное же напряжение мышц брюшной стенки (дефанс) связано с возбуждающим действием этих чувствительных волокон на мотонейроны. Вместе с тем раздражение терморецепторов кожи через симпатические нейроны приводит к торможению активности внутренних органов, иннервируемых из одноименных сегментов.

Важным диагностическим критерием для врача служит повышение тактильной (**гиперестезия**) и болевой (**гипералгезия**) чувствительности в ограниченных участках кожи, наблюдающееся при заболеваниях внутренних органов. Возможно, что болевые и неболевые кожные афферентные волокна и висцеральные афференты, принадлежащие определенному сегменту спинного мозга, конвергируют на одних и тех же нейронах спиноталамического пути (с. 219). При этом в какой-то степени теряется информация о том, от каких внутренних органов поступило возбуждение, и кора головного мозга «приписывает» это возбуждение раздражению соответствующих областей кожи. Подобные кожные боли, наблюдающиеся при заболеваниях внутренних органов, называются **отраженными болями**, а области, где возникают эти боли,–зонами Геда (см. рис. 9.18 и с. 230).

Многие больные, страдающие заболеваниями внутренних органов (например, стенокардией, связанной с недостаточностью коронарного кровотока, холециститом, язвенной болезнью желудка), жалуются на боли в этих зонах, что помогает в диагностике (см. гл. 10).

Роль симпатической нервной системы в возникновении гиперпатии. У некоторых больных наблюдаются постоянные крайне неприятные жгучие боли, возникающие в результате обычных неболевых воздействий на кожу. Эти боли появляются лишь спустя длительный латентный период после воздействия и угасают также спустя некоторое время после его окончания; они распространяются на соседние области кожи и часто на всю конечность. Подобные состояния носят название **гиперпатии.** Гиперпатия часто сопровождается гиперестезией, нарушением сосудодвигательных реакций и потоотделения и главным образом трофическими расстройствами в пораженных тканях. Кожные покровы у таких больных могут быть истонченными, потливыми, холодными либо, наоборот, горячими; иногда наблюдаются трофические изменения подкожной жировой клетчатки и деминерализация костей. Подобные симптомы могут появиться после повреждения срединного, седалищного, берцового нерва или шейно-плечевого сплетения в отделах, расположенных дистальнее места травмы. В невропатологии различные проявления таких состояний называют *каузалгией, синдромом Зудека, посттравматическим болевым синдромом, рефлекторной симпатической дистрофией* и т. д. Блокада симпатической иннервации пораженных конечностей, произведенная путем либо нарушения проведения в симпатическом стволе, либо применения препаратов, истощающих запасы норадреналина в окончаниях симпатических волокон, либо хирургической симпатэктомии, часто приводит к исчезновению постоянных нестерпимых болей и улучшению кровотока, потоотделения и трофики тканей в пораженных участках. В связи с этим считают, что хронические боли при гиперпатии обусловлены влияниями эфферентных адренергических симпатических нейронов. Однако о механизмах гиперпатии и сопровождающих ее трофических нарушений и расстройствах кровоснабжения и потоотделения мы можем лишь догадываться. Возможно, при нарушении поступления афферентных сигналов возрастает тонус симпатических нервов, что может приводить к возбуждению или повышению возбудимости рецепторов тол-

стых и тонких афферентных волокон. Это в свою очередь может сопровождаться аномальными реакциями таких волокон на обычные неболевые воздействия. В результате обработка информации в спинном мозгу может нарушаться, что и приводит, возможно, к возникновению патологических болевых ощущений и расстройств вегетативной регуляции [15, 40].

Вегетативные рефлексы после перерыва спинного мозга. Перерыв спинного мозга приводит к **параличу** в тех областях тела, которые находятся ниже места травмы (см. с. 102). При этом у человека вегетативные рефлексы в соответствующих отделах исчезают на 1–6 месяцев. В течение первых 1–2 месяцев кожа в этих областях сухая и покрасневшая, поскольку тонус симпатических волокон, иннервирующих потовые железы и сосуды, сильно снижен. В дальнейшем в течение нескольких месяцев наблюдается постепенное усиление сосудосуживающих и потоотделительных соматосимпатических рефлексов в ответ на болевые или безболевые раздражения кожи; в конечном счете это усиление приводит к **гиперрефлексии.**

Рефлексы эвакуации мочевого пузыря и толстого кишечника и половые рефлексы (см. с. 363 и 364) также восстанавливаются лишь спустя длительное время после перерыва спинного мозга [11, 44]. После исчезновения явлений спинального шока спинной мозг, отделенный от головного, может выполнять ряд регуляторных функций. Так, при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное или при кровопотере наступает генерализованное рефлекторное сужение артерий и вен, что препятствует опасному падению артериального давления. Вместе с тем генерализованное рефлекторное возбуждение сосудосуживающих нервов может возникать также в результате активации глубинных соматических и висцеральных афферентов (например, при рефлекторном спазме мышц-сгибателей или при сокращении мускулатуры переполненного мочевого пузыря); это может приводить к генерализованному сужению сосудов, сопровождающемуся опасным повышением артериального давления, пилоэрекции и потоотделению. На рис. 16.13 приведен типичный пример подобных явлений у больного с параплегией (перерыв спинного мозга на уровне Т 2/3). Медленное наполнение мочевого пузыря сопровождается его изоволюмическими сокращениями, при которых повышается давление в его просвете. Это приводит к возбуждению поясничных и крестцовых висцеральных афферентов от мочевого пузыря, вызывающему рефлекторное (через центры спинного мозга) сужение сосудов скелетных мышц, внутренних органов и кожи (на рисунке видно снижение пульсового объема в пальце руки), и выделению катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Все это вызывает повышение систолического и диастолического артериального давления. Частота сердечных сокращений при этом снижается, так как рефлекторная дуга с артериальных барорецепторов, замыкающаяся на уровне продолговатого мозга и парасимпатических (вагусных) сердечных нервных путей, остается незатронутой (рис. 16.14, справа).

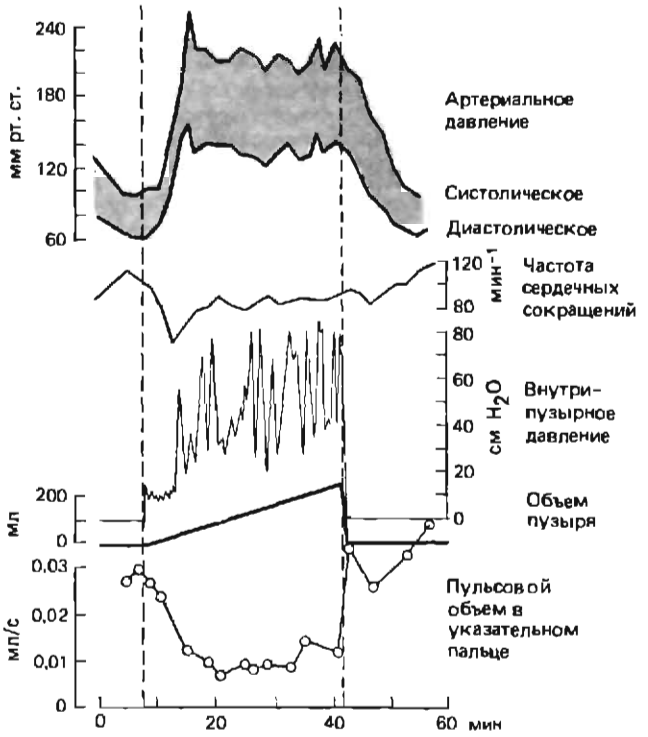


Рис. 16.13. Изменения показателей гемодинамики (артериального давления, частоты сердечных сокращений, кожного кровотока и пульсового объема в указательном пальце) при медленном наполнении мочевого пузыря у больного хронической параплегией (перерыв спинного мозга на уровне Т 2/3). Видно, что мочевой пузырь сокращается (по [11] с изменениями)

Исчезновение вегетативных спинальных рефлексов после перерыва спинного мозга является одним из проявлений **спинального шока** (см. с. 102). Возможно, что оно связано с перерывом нисходящих путей от ствола мозга (см. рис. 16.14, слева), оказывающих регуляторное влияние на эти рефлексы. Поскольку такие нисходящие влияния у приматов выражены больше, чем у низших позвоночных (например, у лягушки), торможение спинальных рефлексов после перерыва спинного мозга у приматов носит более глубокий и длительный характер.

Восстановление спинномозговых рефлексов после спинального шока может быть обусловлено двумя факторами: более интенсивным протеканием постсинаптических процессов в имеющихся синапсах или развитием новых синапсов на вставочных, преганглионарных и двигательных нейронах.

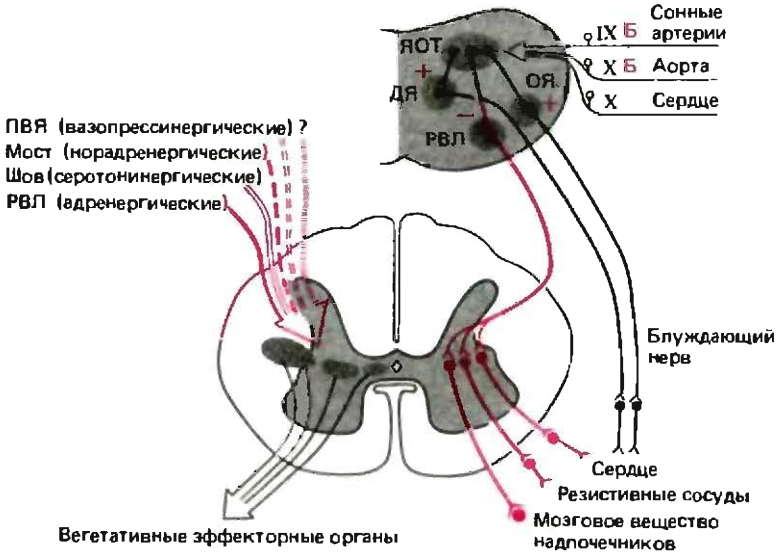


Рис. 16.14. *Слева*: нисходящие пути от ствола мозга и гипоталамуса, конвергирующие на преганглионарных нейронах промежуточной зоны пояснично-грудного отдела спинного мозга. *Справа*: схема нервной регуляции артериального давления. «+», «—» – соответственно возбуждающие и тормозные эффекты раздражения артериальных барорецепторов (Б). ЯОТ – ядро одиночного тракта; ДЯ – дорсальное ядро блуждающего нерва; ОЯ — обоюдное ядро; ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; РВЛ – рострально-вентролатеральная область продолговатого мозга. X – блуждающий нерв; IX – языкоглоточный нерв [31]

Регуляция вегетативных функций на уровне ствола головного мозга

Расположение в стволе головного мозга (продолговатом мозгу; см. рис. 5.13) **вегетативных «центров»**, управляющих через периферический отдел вегетативной нервной системы деятельностью внутренних органов и систем (сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, а также эвакуаторными рефлексами; см. соответствующие главы), установлено лишь весьма приблизительно. Данные о локализации этих центров были получены в опытах по изучению деятельности различных органов до и после перерезки на уровне ствола головного мозга, разрушения некоторых ядер или путей, а также при электрическом раздражении определенных групп нервных клеток. Об организации вегетативных центров ствола головного мозга на клеточном уровне практически ничего не известно.

Ограниченность наших знаний о вегетативных центрах ствола головного мозга связана, с одной стороны, с чисто техническими трудностями, так как относящиеся к этим центрам нейроны или группы нейронов обычно очень невелики и различить их при нейрофизиологическом либо нейроанатомическом исследовании трудно. С другой стороны, возникают и методологические затруднения: по-видимому, представление о том, что вегетативная регуляция определенных органов связана с конкретными функциональными группами нейронов, объединенными морфологически («центрами»), справедливо лишь частично. Более вероятной представляется такая организация, при которой одиночные нейроны и небольшие их группы отвечают за вегетативную регуляцию совокупности органов, функционально связанных друг с другом (например, рефлекторную регуляцию актов глотания и рвоты, деятельности слюнных желез и желудочно-кишечного тракта). Из этого вытекает, что все нейроны, управляющие деятельностью какого-либо одного органа, не обязательно должны быть расположены рядом. Следовательно, понятие «центр» можно употреблять лишь с некоторыми оговорками.

Управление вегетативными структурами спинного мозга со стороны ствола мозга и гипоталамуса. Стволовые и гипоталамические центры оказывают возбуждающие и тормозные нисходящие влияния на симпатические и парасимпатические образования спинного мозга. Именно в этих центрах происходит объединение спинномозговых систем, отвечающих за отдельные вегетативные функции, в **функциональные комплексы высшего порядка** [4, 15, 39, 42]. В качестве примеров таких комплексов, отвечающих за координацию отдельных функций с целью выполнения каких-то общих программ, можно привести: 1) систему терморегуляции, управляющую сопротивлением кожных сосудов и потоотделением; 2) систему регуляции артериального давления, влияющую на сопротивление резистивных сосудов скелетных мышц и внутренних органов, а также – через симпатические нервы – на сердце и мозговое вещество надпочечников; 3) систему регуляции мочеиспускания и дефекации, управляющую парасимпатической и симпатической иннервацией мочевого пузыря и нижних отделов толстого кишечника, и 4) систему управления репродуктивными органами, контролирующую парасимпатическую и симпатическую иннервацию этих органов. Такому большому разнообразию функций и спинальных вегетатив-

ных структур соответствует и наличие самых разных нисходящих путей к спинному мозгу от ствола мозга и гипоталамуса, идущих к преганглионарным нейронам в промежуточной зоне (рис. 16.14, *слева*). Функции этих систем пока до конца не изучены, однако известны их происхождение и биохимические свойства. Так, серотонинергические нейроны начинаются от ядер шва, адренергические – от рострально-вентролатеральных отделов продолговатого мозга, норадренергические – от моста, а пептидергические (вазопрессинергические и окситоцинергические) – от паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Каждый из этих путей заканчивается на преганглионарных нейронах или соответствующих интернейронах. Пока неизвестно, являются ли все перечисленные выше вещества медиаторами, модуляторами или и теми, и другими.

Роль продолговатого мозга в регуляции кровообращения. Значение продолговатого мозга в регуляции артериального давления особенно четко выявляется при сравнении спинальных животных с высокой перерезкой (на уровне верхних шейных позвонков) и децеребрированных животных (см. с. 103), имеющих интактный продолговатый мозг. Сразу после перерыва спинного мозга у животных резко падает артериальное давление, так как исчезает тонус покоя симпатических нейронов, иннервирующих кровеносные сосуды, сердце и мозговое вещество надпочечников. У таких животных остается возможной лишь регуляция сердца, сохраняющего связи с продолговатым мозгом посредством блуждающих нервов (см. рис. 16.14). Что касается децеребрированных животных, то у них артериальное давление остается нормальным, так как в ответ на изменение положения тела в пространстве возникают координированные реакции резистивных и емкостных сосудов внутренних органов, в результате которых перфузионное давление в тканевых сосудах не изменяется. Давление остается стабильным у подобных животных с сохраненным продолговатым мозгом даже после перерезки всех афферентных волокон блуждающих и языкоглоточных нервов, играющих важную роль в регуляции кровообращения. Это свидетельствует о том, что дуги рефлексов, отвечающих за поддержание центрального артериального давления, проходят через продолговатый мозг, и что именно этот отдел отвечает за постоянные тонические влияния, которые симпатические нервы оказывают на сердце и сосуды в покое (см. выше). Область продолговатого мозга, в которой располагаются нейроны, участвующие в поддержании и регуляции артернального давления, получила название **сердечно-сосудистого (кардиоваскулярного) центра**.

Важную роль в регуляции гемодинамики играют рострально-вентролатеральные отделы продолговатого мозга (на рис. 16.14 – РВЛ). Местное раздражение нейронов этого отдела сопровождается повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений и выделения катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Разрушение же данной области приводит к такому же падению давления, как после высокой перерезки спинного мозга. Аксоны нейронов, расположенных в РВЛ, идут в составе заднебоковых столбов спинного мозга непосредственно к симпатическим преганглионарным нейронам в промежуточной зоне (рис. 16.14). Афферентные волокна от артериальных баро- и хеморецепторов и от сердца, играющие важную роль в нервной регуляции гемодинамики, направляются в составе блуждающих и языкоглоточных нервов к **ядрам одиночного тракта** (ЯОТ); нейроны этих ядер посылают сигналы к различным ядрам ствола мозга и гипоталамуса, в том числе к РВЛ. Аксоны от этого последнего отдела в свою очередь идут к симпатическим преганглионарным нейронам промежуточной зоны спинного мозга (рис. 16.14, справа). Нейроны медиальных отделов ЯОТ возбуждаются при естественном раздражении афферентов от **артериальных барорецепторов**. Волокна от них идут к нейронам РВЛ, на часть которых эти волокна оказывают ингибирующее влияние. Таким образом, за ингибирование влияния симпатических нейронов на сердце и резистивные сосуды, возникающее в результате раздражения артериальных барорецепторов (см. с. 533), отвечают, по крайней мере частично, образования продолговатого мозга. В правой части рис. 16.14 показаны основные нервные структуры, расположенные между сердечно-сосудистыми афферентными входами к ЯОТ и эффекторами и входящие в состав системы управления артериальным давлением в большом кругу кровообращения. Преганглионарные парасимпатические нейроны, посылающие волокна к сердцу, залегают в дорсальных ядрах блуждающих нервов (ДЯ) и обоюдных ядрах (ОЯ). Само собой разумеется, что ядра продолговатого мозга (ЯОТ, ОЯ, ДЯ и РВЛ) (см. рис. 16.14) находятся под контролем со стороны других нервных структур ствола мозга, гипоталамуса и лимбической системы [4, 24, 31].

16.3. Мочеиспускание и дефекация

Нервная регуляция опорожнения мочевого пузыря

Моча, постоянно вырабатывающаяся в почках, накапливается в мочевом пузыре, который периодически полностью опорожняется. Эта функция, играющая огромную роль в социальной жизни человека, опосредована как деятельностью гладких мышц мочевого пузыря, так и влияниями вегетативных и соматических нервов. Нервная регуляция функции мочевого пузыря заключается в чередова-

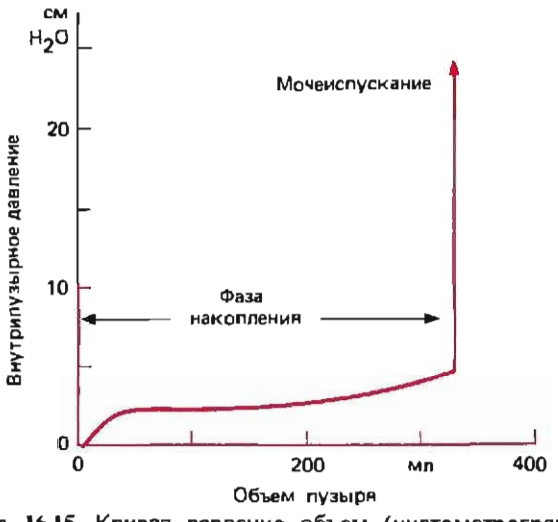


Рис. 16.15. Кривая давление–объем (цистометрограмма) мочевого пузыря человека при медленном (физиологическом) наполнении. Стадия накопления мочи соответствует пологой части кривой. Резкое повышение внутрипузырного давления совпадает с началом мочеиспускания (по Simeone, Lampson, Ann. Surg. **106**, 413 (1937))

нии длительных периодов наполнения и коротких периодов опорожнения. Благодаря нервной активности опорожнение мочевого пузыря во время **периода наполнения** невозможно или затруднено. Скорость наполнения мочевого пузыря составляет примерно 50 мл в час. Вследствие пластичности гладких мышц пузыря (см. с. 86) давление в нем лишь незначительно повышается при увеличении объема (рис. 16.15). При накоплении приблизительно 150–250 мл мочи появляются первые короткие *позывы к мочеиспусканию*, обусловленные кратковременным повышением давления внутри пузыря. **Период опорожнения** обычно начинается, когда в мочевом пузыре накапливается порядка 250–500 мл мочи. Способность пузыря накапливать мочу называется **удержанием мочи**, а его опорожнение – актом **мочеиспускания** (рис. 16.15).

Строение и иннервация мочевого пузыря (рис. 16.16). Мочевой пузырь представляет собой полый орган, образованный мышечными слоями; эти слои в совокупности называются изгоняющей мышцей (*детрузором*). Стенки пузыря состоят из сети длинных **гладкомышечных волокон.** В области основания пузыря находится треугольный участок, образованный тонкими гладкомышечными волокнами (пузырный треугольник). В углах основания этого треугольника расположены устья мочеточников. Мочеточники открываются в пузырь в *косом* направлении, поэтому при повышении внутрипузырного давления обратного заброса мочи в них не происходит. В области вершины треугольника отходит мочеиспускательный канал. Благодаря особому расположению мышц здесь образуется как бы функциональный сфинктер (*внутренний сфинктер* мочевого пузыря). При акте мочеиспускания внутренний сфинктер может расслабиться только в результате сокращения детрузора; вследствие сокращения этой мышцы мочеиспускательный канал под действием вплетающихся в него радиальных волокон укорачивается, что автоматически приводит к пассивному раскрытию внутреннего сфинктера. Мочеиспускательный канал замыкается, кроме того, наружным сфинктером, образованным поперечнополосатой мускулатурой промежности; у женщин этот сфинктер выражен слабо.

Иннервация мочевого пузыря и сфинктеров схематически представлена на рис. 16.16. **Парасимпатические волокна** тазовых нервов, отходящие от второго и четвертого крестцовых сегментов, возбуждают мускулатуру пузыря. Влияние этих нервов необходимо для нормальной регуляции акта мочеиспускания. Под действием симпатических нервов, отходящих от верхних поясничных сегментов, мышца, изгоняющая мочу, расслабляется, а мышцы пузырного треугольника сокращаются. Возможно, эти симпатические влияния способствуют удержанию мочи. Соматическая иннервация *наружного сфинктера* осуществляется двигательными волокнами срамного нерва, тела нейронов которых лежат в средних крестцовых сегментах. Информация о степени наполнения мочевого пузыря воспринимается рецепторами растяжения, расположенными в его стенке, и передается в центральную нервную систему по чувствительным волокнам тазовых нервов. Возможно, болевые и неболевые раздражения, возникающие при различных процессах в мочевом пузыре и мочеиспускательном канале, передаются в виде импульсов как в крестцовых, так и в поясничных висцеральных афферентах.

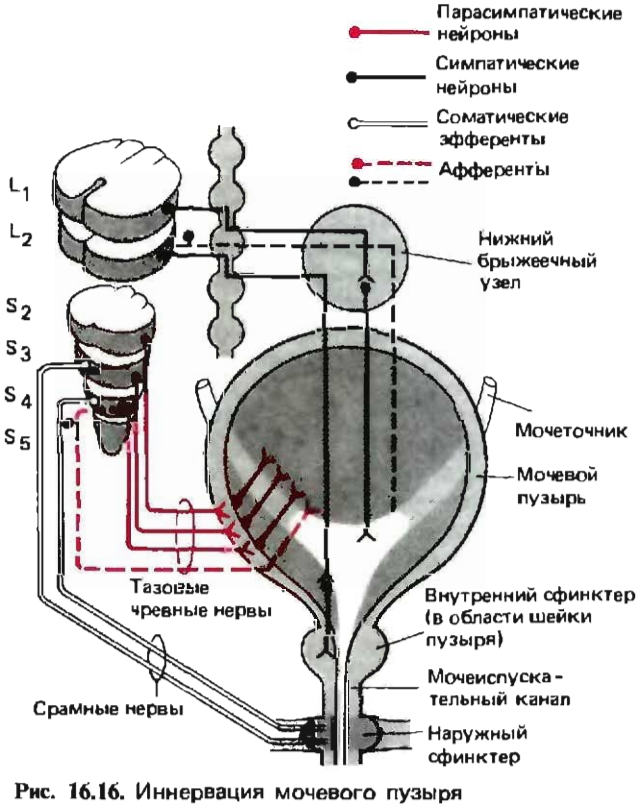


Рис. 16.16. Иннервация мочевого пузыря

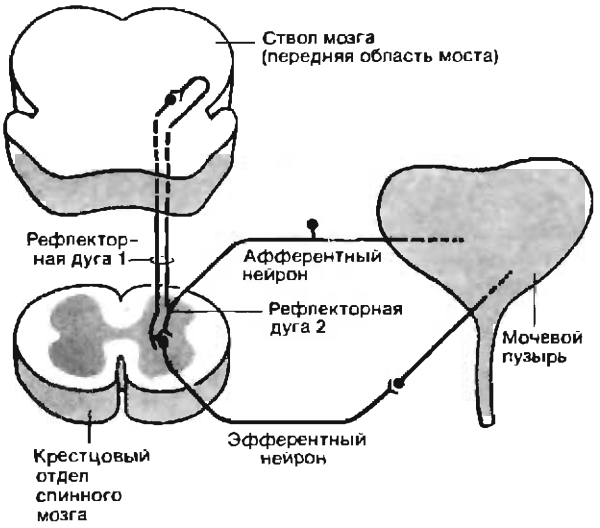


Рис. 16.17. Дуга рефлекса мочеиспускания у кошки с интактным головным мозгом (рефлекторная дуга 1) и у хронической спинальной кошки (рефлекторная дуга 2). У интактных животных рефлекторная дуга 2 не действует. Вставочные нейроны спинного мозга и ствола мозга не изображены [38]

Рефлекторный акт мочеиспускания. Из почечных лоханок моча поступает в мочевой пузырь благодаря перистальтическим сокращениям мочеточников. Чем более растянута стенка мочевого пузыря, тем сильнее возбуждаются расположенные в ней рецепторы растяжения. Возбуждение этих рецепторов приводит к активации парасимпатических нейронов, иннервирующих детрузор (рис. 16.17, рефлекторная дуга 1). В результате мочевой пузырь опорожняется. Как указано на рис. 16.17, дуга этого рефлекса замыкается на уровне **передней области** моста. Электрическое раздражение этой области приводит к опорожнению мочевого пузыря.

С началом опорожнения пузыря процесс ускоряется лавинообразно до полного изгнания мочи. Этот протекающий по *принципу положительной обратной связи* (т.е. усиливающий сам себя) процесс, возможно, обусловлен следующими основными рефлексами: 1) сокращение мышцы, изгоняющей мочу, усиливает возбуждение афферентных волокон от рецепторов пузыря; 2) под влиянием струи мочи возбуждаются чувствительные волокна от рецепторов мочеиспускательного канала, что приводит к рефлекторной активации парасимпатических нервов мочевого пузыря; 3) происходит рефлекторное угнетение тормозных процессов в спинном мозге и вышележащих отделах. Все это сопровождается также рефлекторным **расслаблением наружного сфинктера** в результате торможения мотонейронов крестцовых сегментов.

Как у животных, так и у людей перерыв спинного мозга выше крестцовых сегментов вначале приводит к полному подавлению рефлекторного опорожнения мочевого пузыря. Лишь по достижении хронической стадии заболевания (1–5 недель после травмы) вновь начинает действовать рефлекс опорожнения (**автоматическое опорожнение**). В этом случае рефлекторная дуга замыкается только в пределах спинного мозга (рис. 16.17, рефлекторная дуга 2). Вполне вероятно, что эта же дуга регулирует мочеиспускание у грудных детей; с возрастом же, по-видимому, этот рефлекс подавляется в результате тормозных влияний как от афферентных пузырных волокон, замыкающихся на уровне спинного мозга, так и от супраспинальных отделов.

В течение первых дней или недель после возникновения **параплегии** или тетраплегии наблюдается *вялость* и *атоничность* мочевого пузыря. Если благодаря правильному уходу за больным не добавится инфекция мочевых путей, то начинается постепенный переход к автоматическому опорожнению мочевого пузыря. В этот период незначительное наполнение пузыря приводит к рефлекторному сокращению детрузора; мочеиспускание при этом учащено. В результате соответствующей тренировки такие больные могут управлять опорожнением пузыря. Они обучаются вызывать рефлекторные сокращения мышцы, изгоняющей мочу; для этого больной в определенное время, приуроченное к автоматическому ритму мочеиспускания, постукивает по нижнему отделу живота и надавливает на брюшную стенку, способствуя тем самым опорожнению пузыря (сегментарный рефлекс; см. с. 357).

Регуляция функции мочевого пузыря со стороны отделов, лежащих выше моста. Регуляция мочеиспускания и удержания мочи представляет собой в значительной степени автоматический рефлекторный процесс, однако на него оказывают влияние центры высших отделов *ствола мозга, гипоталамус* и *большие полушария*. Все эти влияния преимущественно ингибиторные, хотя некоторые из них могут быть и возбуждающими. О восходящих и нисходящих спинальных путях, соединяющих мочевой пузырь и мочеиспускательный канал с высшими отделами ЦНС, а также о расположении соответствующих нейронов в стволе мозга, гипоталамусе и коре больших полушарий известно мало. Деятельность высших отделов заключается, во-первых, в удержании мочи даже при сильном наполнении мочевого пузыря (это необходимо для того, чтобы мочеиспускание происходило только в надлежащих условиях) и, во-вторых, в произвольном мочеиспускании при наличии соответствующих позывов и условий [7, 11, 38].

Нарушения мочеиспускания весьма разнообразны и широко распространены. Непроизвольная **задержка мочи** может наступать при параличе или повреждении детрузора (например, при воспалительных заболеваниях или травматических повреждениях нервов), смещении мочеиспускательного канала (например, из-за опухоли предстательной

железы) или при спазмах сфинктеров. Неспособность удерживать мочу называется **недержанием.** Она особенно часто встречается у рожавших женщин (например, в результате опущения матки из-за слабости мышц дна таза), а также при органических поражениях мозга (например, при рассеянном склерозе или атеросклерозе сосудов мозга у пожилых людей). Встречается также психогенное недержание мочи [16].

Нервная регуляция опорожнения кишечника

Опорожнение кишечника (**дефекация**) и **удержание каловых масс** представляют собой важнейшие функции прямой кишки и ануса. Эти функции регулируются энтеральной нервной системой, парасимпатическими нервами из крестцовых сегментов и соматомоторными нервными влияниями. Внутренний анальный сфинктер имеет плотную симпатическую иннервацию, однако о роли симпатических нервов в функции низших отделов кишечника известно мало.

Удержание кала. В области дистального конца прямой кишки имеются два сфинктера. *Внутренний анальный сфинктер,* образованный гладкими мышцами, управляется непроизвольно. *Наружный анальный сфинктер* состоит из поперечнополосатых мышечных волокон, иннервируемых мотонейронами крестцового отдела (S_2–S_4), отростки которых идут в составе тазовых нервов. В покое оба этих сфинктера замкнуты. *Тоническое сокращение* наружного сфинктера поддерживается в результате спинальных рефлексов, афферентное звено которых включает импульсы от мышечных волокон сфинктера и окружающих тканей, и особенно кожи области анального отверстия.

Когда в результате перистальтических сокращений нисходящей толстой кишки каловые массы поступают в прямую кишку, стенки ее растягиваются, что приводит к расслаблению внутреннего анального сфинктера и усилению сокращения наружного сфинктера. Расслабление внутреннего сфинктера связано главным образом с *рефлексом, замыкающимся в пределах энтеральной нервной системы.* Сокращение наружного сфинктера также возникает рефлекторно под влиянием сигналов, поступающих в крестцовые отделы спинного мозга по афферентным волокнам тазовых нервов (рис. 16.18). Эти процессы сопровождаются появлением позывов к дефекации – осознанных ощущений, связанных с возбуждением рецепторов стенок толстой и прямой кишок. Через несколько десятков секунд внутренний сфинктер вновь постепенно сокращается и наступает адаптация стенок прямой кишки к ее увеличенному объему. Эта адаптация обусловлена пластичностью ректальной мускулатуры. Напряжение в стенке прямой кишки снижается, и позыв к дефекации стихает. Благодаря всем этим процессам, находящимся под



Рис. 16.18. Афферентные и эфферентные пути спинального рефлекса дефекации. Вставочные спинномозговые нейроны между афферентными и эфферентными волокнами не показаны

контролем нервных влияний, здоровый человек может сдерживать позывы к дефекации до тех пор, пока объем содержимого прямой кишки не превысит 2 л. Важнейшую роль в удержании каловых масс играют супраспинальные центры, и особенно *кора головного мозга*: эти отделы оказывают возбуждающее влияние на мотонейроны наружного сфинктера и, возможно, ингибирующее влияние на парасимпатические спинальные рефлексы.

Дефекация. Опорожнение прямой кишки в норме совершается *произвольно.* Под действием супраспинальных облегчающих влияний на спинальные парасимпатические рефлексы нисходящая, сигмовидная и прямая кишка (особенно их продольная мускулатура) сокращаются. Одновременно наступает расслабление обоих сфинктеров. Важным условием дефекации является *повышение внутрибрюшного давления* под действием, во-первых, усиленных сокращений мышц брюшной стенки и, во-вторых, опущения диафрагмы, наступающего в результате сокращения мышц грудной клетки, находящейся в положении вдоха, при замкнутой голосовой щели. Все эти механизмы приводят к тому, что тазовое дно опускается и каловые массы, содержащиеся в нисходящей, сигмовидной и прямой кишке, выбрасываются.

Рефлексы дефекации полностью исчезают при *разрушении крестцовых сегментов спинного мозга.* После *перерыва спинного мозга* выше этих сегментов спинальные рефлексы дефекации сохраняются, однако произвольные движения, способствующие изгнанию каловых масс, не могут осуществляться.

Правда, они могут быть компенсированы (например, расширением наружного анального сфинктера руками), и благодаря этому больные параплегией способны *регулярно* опорожнять кишечник [7, 50].

16.4. Половые рефлексы

Половые рефлексы млекопитающих и особенно человека представляют собой сложнейшие пространственно-временные комплексы рефлекторных реакций, опосредованных *парасимпатическими, симпатическими* и *соматическими эфферентами*, а также *соматическими* и *висцеральными афферентами*. У мужчин эти рефлексы изучены плохо, у женщин – еще хуже. Данные, которыми мы располагаем в настоящее время, получены в опытах на животных, при наблюдениях над здоровыми людьми и над больными с повреждениями спинного мозга, крестцового отдела парасимпатической системы или тораколюмбального отдела симпатической системы [21, 29, 30].

Половые рефлексы у мужчин

Половой цикл мужчины состоит из нескольких последовательных фаз – **эрекции** полового члена, **эмиссии** семенной жидкости (спермы и секретов добавочных половых желез) в задние отделы мочеиспускательного канала и **эякуляции** этой жидкости из передних отделов уретры. Стадия **оргазма** начинается во время эмиссии или перед ней и заканчивается вместе с эякуляцией.

Эрекция. *Эрекция полового члена* связана с расширением артерий пещеристых тел пениса и губчатого тела уретры. Венозные синусы, из которых состоит пещеристая ткань, наполняются кровью, давление в них повышается, и они максимально расширяются. При этом венозный отток от пещеристой ткани прекращается. Пока еще окончательно не выяснено, обусловлено ли это чисто пассивным механизмом, связанным со сдавливанием вен в области их прохождения через белочную оболочку полового члена. Расширение артерий вызывается, по-видимому, возбуждением *постганглионарных* парасимпатических нейронов, тела которых залегают в тазовых ганглиях (рис. 16.19). Медиатором этих нейронов могут быть ацетилхолин и содержащийся в тех же окончаниях нейропептид (вазоактивный интестинальный пептид, ВИП). Эти нейроны возбуждаются как *рефлекторным путем* вследствие притока сигналов по чувствительным волокнам от наружных половых органов и окружающих тканей, так и в результате *психогенных влияний*, опосредованных супраспинальными (по всей вероятности, корковыми) центрами. Поступление сигналов от половых органов одновременно приводит к возникновению половых ощущений. Наибольшее число механорецепторов расположено в области **головки полового члена.** Чувствительные волокна от этих механорецепторов идут в составе тыльного нерва полового члена. Адекватное раздражение механорецепторов головки возникает при скользящих движениях полового члена во время коитуса. Важную роль в поддержании возбуждения рецепторов головки играет увлажнение поверхности влагалища и полового члена, обусловленное рефлекторной транссудацией из стенок влагалища (у женщины; см. с. 367) и секрецией бульбоуретральных желез (у мужчины).

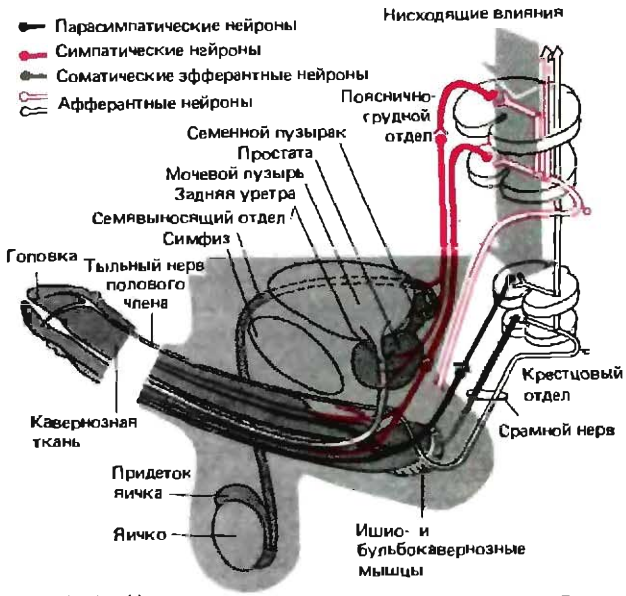


Рис. 16.19. Иннервация мужских половых органов. Вставочные спинномозговые нейроны между афферентными и эфферентными волокнами не показаны

Рефлексы, приводящие к эрекции, замыкаются только на уровне крестцовых сегментов спинного мозга S_2–S_4 (поэтому при перерыве спинного мозга выше сакрального отдела эрекция у мужчин сохраняется). Более того, психогенная эрекция может возникать примерно у 25% больных с разрушенными крестцовыми сегментами. В этом случае она бывает связана с активностью *симпатических нейронов, расположенных в нижних грудных и верхних поясничных сегментах* (см. рис. 16.19). Отростки этих нейронов переключаются на постганглионарных симпатических нервных клетках в области нижнего брыжеечного ганглия или в непосредственной близости от половых органов. Неизвестно, имеют ли эти постганглионарные нейроны, снабжающие артерии кавернозной ткани, холинергическую природу, а также участвует ли симпатическая система (и если участвует, то в какой степени) в механизме эрекции у здорового мужчины (табл. 16.2).

Эмиссия и эякуляция. Эмиссия и эякуляция являются кульминацией полового акта у мужчины. По мере того как во время коитуса возбуждение чувствительных волокон возрастает, наступает активация симпатических эфферентных нервов нижних грудных и верхних поясничных сегментов. Афферентные волокна, возбуждение которых приводит к эмиссии, идут в составе срамного и тазового нервов к сакральным (крестцовым) отделам спинного мозга и в составе симпатических нервов – к тораколюмбальным отделам (рис. 16.19). Активация симпатических нейронов приводит к сокращению придатка яичника, семявыносящего потока, семенных пузырьков и простаты; в результате семенная жидкость выбрасывается в задние отделы мочеиспускательного канала. Одновременно вследствие рефлекторного возбуждения симпатических волокон сокращается внутренний сфинктер мочевого пузыря (рис. 16.16), что препятствует забрасыванию семенной жидкости в мочевой пузырь.

После эмиссии начинается **эякуляция.** Она возникает в результате возбуждения афферентных волокон от предстательной железы и заднего отдела уретры, идущих в составе тазовых нервов, а также, возможно, волокон от придатков яичек, семявыносящих протоков и семенных пузырьков, поступающих к тораколюмбальным сегментам спинного мозга. Раздражение всех этих волокон во время эмиссии рефлекторно (через крестцовые отделы спинного мозга) приводит к *тоническим и клоническим сокращениям* бульбокавернозных и ишиокавернозных мышц, окружающих проксимальные отделы пещеристых и губчатого тел (рис. 16.19), а также к сокращениям мышц тазового дна. В результате этих *ритмических мышечных сокращений* семенная жидкость выбрасывается из заднего отдела мочеиспускательного канала в передний и далее. Одновременно с этим происходят ритмические сокращения мышц туловища и резкие толчкообразные движения таза, способствующие попаданию семенной жидкости в проксимальные отделы влагалища и шейку матки. Во время эякуляции возбуждение парасимпатических и симпатических волокон, иннервирующих половые органы, достигает максимума. Это частично обусловлено постоянным притоком обратной афферентации от скелетных мышц во время их ритмичных сокращений. После эякуляции возбуждение парасимпатических сосудорасширяющих нейронов спадает и кровь оттекает по венам от кавернозной ткани. В результате эрекция постепенно исчезает.

У больных с **поражениями крестцового отдела спинного мозга** часто сохраняется способность к эмиссии и эякуляции (если предварительно наступает эрекция), а также к оргазму. В этом случае центробежные и центростремительные связи половых органов обеспечиваются симпатическими нервами и афферентными волокнами тораколюмбальных сегментов (рис. 16.19; табл. 16.2). У больных параплегией или тетраплегией, наступившей в результате *перерыва спинного мозга выше средних грудных сегментов*, в большинстве случаев полностью

Таблица 16.2. Нервная регуляция половых рефлексов у мужчин [30]

	Эрекция	Эмиссия и эякуляция	Оргазм
Афференты	От головки полового члена и окружающих тканей к крестцовому отделу спинного мозга (в составе срамных нервов)	От наружных и внутренних половых органов к крестцовому (в составе срамных и тазовых нервов) и поясничногрудному (из подчревного сплетения) отделам спинного мозга; афферентные волокна от скелетных мышц	Возможен, если сохранен хотя бы один путь поступления чувствительных сигналов (от половых органов к крестцовому и поясничногрудному отделам; от скелетных мышц к крестцовому отделу)
Вегетативные эфференты	1. Парасимпатические из крестцового отдела (рефлекторные и психогенные влияния) 2. Симпатические из поясничногрудного отдела (психогенные влияния)	Симпатические из поясничногрудного отдела	
Соматические эфференты	–	К бульбокавернозным и ишиокавернозным мышцам и мышцам тазового дна	
Разрушение крестцового отдела	Психогенная эрекция у 25% больных обеспечивается поясничногрудными сегментами	Возможны, если наступает эрекция	Возможен
Перерыв спинного мозга в области верхних грудных или шейных отделов	Наблюдается почти всегда (рефлекторная)	Практически никогда не встречается	Невозможен

утрачивается способность к эмиссии, эякуляции и оргазму (табл. 16.2). Полагают, что в этом случае симпатические нейроны нижних грудных и верхних поясничных сегментов испытывают постоянное ингибирующее влияние со стороны центров крестцового отдела [16, 30].

Половые рефлексы у женщин

За последние годы функция женских половых органов во время полового цикла была довольно подробно изучена [21], однако о значении парасимпатических и симпатических нервов в регуляции их функции мы пока можем лишь строить догадки.

Наружные половые органы. *Половое возбуждение* рефлекторным и/или психогенным путем приводит к изменениям в наружных женских половых органах. **Большие половые губы**, которые в покое смыкаются в области срединной линии, прикрывая малые губы и отверстия влагалища и уретры, при половом возбуждении расходятся в стороны, утончаются и сдвигаются в переднебоковом направлении. При длительном возбуждении они переполняются венозной кровью. Кровенаполнение **малых половых губ** достигает такой степени, что их толщина удваивается или утраивается, и они выдвигаются за пределы больших губ, удлиняя тем самым влагалищный канал. При набухании малых половых губ их окраска изменяется от розовой в состоянии покоя до характерной ярко-красной при половом возбуждении. **Клитор** и его **головка** также набухают и увеличиваются как в длину, так и в толщину. По мере нарастания возбуждения клитор подтягивается к лонному сочленению.

Все эти изменения наружных половых органов при половом возбуждении опосредованы двумя механизмами. С одной стороны, при возбуждении рецепторов половых органов, волокна от которых идут в составе срамного нерва к крестцовым сегментам спинного мозга (S_2–S_4), возникают **рефлекторные реакции** (рис. 16.20). С другой стороны, изменения наружных половых органов могут быть связаны с чисто **психогенными** воздействиями, за которые отвечает головной мозг. Особую роль в этих процессах играет *клитор*, обладающий чрезвычайно обильной иннервацией. Механорецепторы клитора могут возбуждаться либо в результате прямого тактильного раздражения, либо, особенно после того как происходит ретракция (подтягивания клитора к лонному сочленению), косвенным путем, вследствие надавливания на крайнюю плоть клитора, раздражения других наружных половых органов и движений полового члена. При половом возбуждении активность в афферентных волокнах от лобка, преддверия влагалища, промежности и особенно малых половых губ может оказывать столь же выраженный эффект, как и раздражение

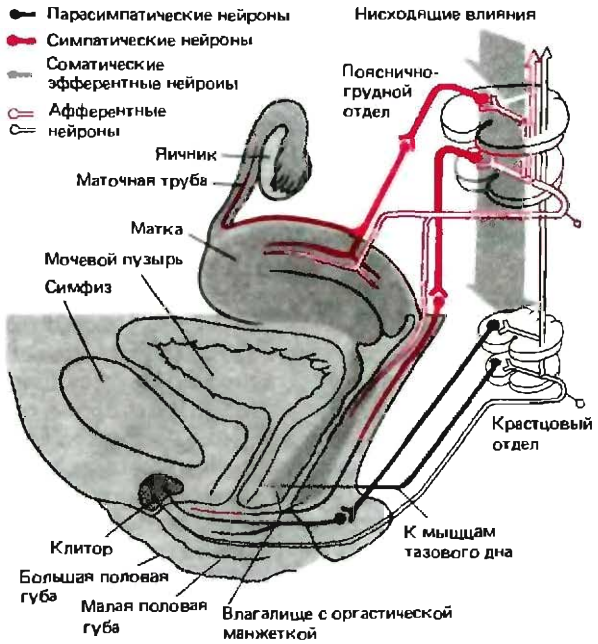


Рис. 16.20. Иннервация женских половых органов. Вставочные спинномозговые нейроны между афферентными и эфферентными волокнами не показаны

клитора. Половое возбуждение усиливается в результате набухания половых органов. По-видимому, во всех этих рефлекторных реакциях участвуют также афферентные волокна, идущие в составе симпатических нервов, хотя окончательно это не известно.

Увеличение размеров наружных половых органов связано с их усиленным **кровенаполнением**. Возможно, этот усиленный приток крови обусловлен возбуждением сосудорасширяющих парасимпатических нейронов крестцового отдела спинного мозга, отростки которых идут в составе тазовых нервов (рис. 16.20). Эрекция клитора, как и полового члена, связана с переполнением кровью кавернозной ткани. По аналогии с механизмами, действующими у мужчин (табл. 16.2), можно предположить, что в усилении притока крови к пещеристому телу клитора участвуют также симпатические волокна от грудных и поясничных сегментов спинного мозга.

Внутренние половые органы. Во время полового цикла внутренние женские половые органы претерпевают значительные изменения. Через 10–30 с после сенсорного или психогенного возбуждения начинается *трансудация* слизистой жидкости через плоский эпителий влагалища. Благодаря этой жидкости влагалище увлажняется, что способствует адекватному возбуждению рецепторов полового члена при коитусе. Крупные железы преддверия влагалища (бартолиниевы железы), по-видимому, не играют какой-либо роли в его увлажнении.

Транссудация влагалищной жидкости связана с общим переполнением венозной кровью стенки влагалища, обусловленным, по-видимому, влиянием парасимпатических нейронов крестцового и симпатических нейронов грудного и поясничного отделов спинного мозга. Подробно механизм транссудации еще не раскрыт.

Транссудация сопровождается расширением и удлинением влагалища. По мере нарастания возбуждения в нижней трети влагалища в результате местного застоя крови возникает сужение, или так называемая *оргастическая манжетка* (рис. 16.20). Благодаря этому сужению, а также набуханию малых половых губ во влагалище образуется длинный канал, анатомическое строение которого создает оптимальные условия для возникновения оргазма у обоих партнеров. Во время оргазма в зависимости от его интенсивности наблюдаются 3–15 сокращений оргастической манжетки. Возможно, эти сокращения обусловлены нервными влияниями симпатической системы и представляют собой аналог эмиссии и эякуляции у мужчин.

Во время полового возбуждения расположение **матки** в тазовой полости изменяется. В покое она находится в типичном положении anteversio и anteflexio. При возбуждении она поднимается, и в момент кульминации шейка матки отклоняется от задней стенки влагалища, в результате чего в его внутренней трети образуется полость для *приема семени*. Размеры матки при этом увеличиваются на 50%. *Эрекция*, *приподнятие* и *увеличение* матки связаны с усилением кровенаполнения области малого таза; возможно, в этих процессах участвует также сокращение гладких мышц связок, поддерживающих матку. Во время оргазма наблюдаются регулярные сокращения матки. Эти сокращения начинаются от ее дна и охватывают все ее тело, вплоть до нижних отделов. По-видимому, такие сокращения обусловлены нервными влияниями со стороны симпатической системы.

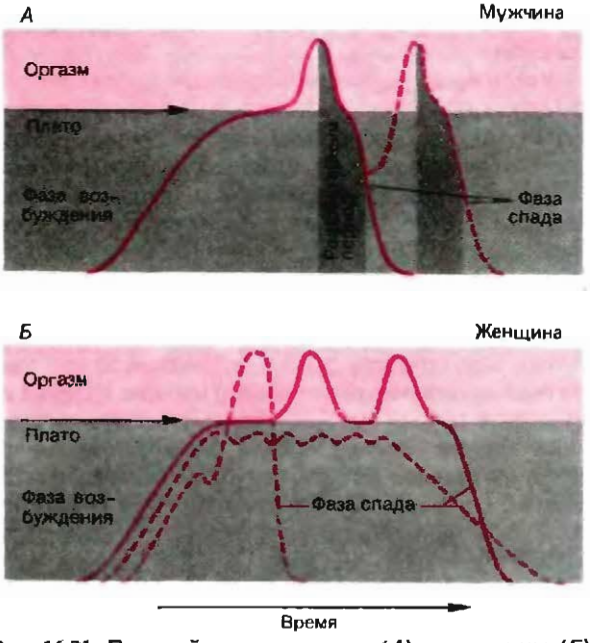


Рис. 16.21. Половой цикл мужчины (*А*) и женщины (*Б*). Длительность (*ось абсцисс*) и интенсивность (*ось ординат*) различных стадий цикла широко варьируют (по [21] с изменениями)

После оргазма наружные и внутренние половые органы обычно возвращаются к исходному состоянию. Влагалищная часть матки в течение примерно 20–30 мин остается открытой и выдвинутой в полость для приема семени. Стадия спада более длительна в том случае, если после интенсивного полового возбуждения оргазм не наступает (рис. 16.21, *Б*).

Изменение других органов во время полового цикла

Исходя из практических соображений, Мастерс и Джонсон [21] разделили **половой цикл** на четыре стадии (рис. 16.21): *возбуждение*, *плато*, *оргазм* и *спад*. Временные характеристики этих фаз подвержены значительным индивидуальным колебаниям. Наиболее длительны фазы возбуждения и спада; стадии плато и оргазма значительно короче. У **мужчин** половой цикл обычно протекает *стереотипно*, без существенных индивидуальных отклонений (рис. 16.21, *А*). После кульминации оргазма и частично во время фазы спада наблюдается *рефрактерный период*, в течение которого половые стимулы не могут привести к повторному оргазму. У **женщин** как длительность, так и интенсивность полового цикла значительно более разнообразны (рис. 16.21, *Б*). Женщины способны многократно испытывать оргазм. Если оргазм не наступает, то стадия спада длится дольше.

Оргазм представляет собой состояние, охватывающее весь организм в целом. К этому состоянию относятся как реакции со стороны половых органов, обусловленные влиянием вегетативной нервной системы (в частности, эякуляция у мужчин и сокращения оргастической манжетки у женщин), так и общие реакции внутренних органов, а также весьма интенсивное возбуждение ЦНС, приводящие к усилению половых ощущений и – особенно у женщин – к подавлению остальных видов чувствительности.

Во время полового цикла наблюдается целый ряд реакций со стороны других органов [21]. *Частота сокращений сердца* и *артериальное давление* возрастают пропорционально степени возбуждения. При этом ритм сердца может достигать примерно 100–180 сокращений в минуту; диастолическое

артериальное давление повышается на 20–40 мм рт. ст., а систолическое – на 30–100 мм рт. ст. *Частота дыхания* возрастает до 40 в минуту. Во время оргазма наблюдаются ритмичные сокращения *наружного анального сфинктера*. У женщин за счет усиленного кровенаполнения увеличиваются размеры **молочных желез** и становится более явным рисунок их подкожных вен; происходит эрекция сосков и набухание ареол. Подобные (однако значительно менее выраженные) реакции со стороны молочных желез наблюдаются и у мужчин. У многих женщин и у некоторых мужчин во время полового возбуждения возникает **покраснение кожи**. В типичных случаях оно начинается от эпигастральной области в конце стадии возбуждения и по мере нарастания возбуждения распространяется на грудь, плечи, живот, охватывая иногда все тело. Наблюдаются произвольные и непроизвольные сокращения *скелетных мышц*. Иногда возникают также почти судорожные сокращения лицевых, брюшных и межреберных мышц. Во время оргазма контроль над скелетной мускулатурой со стороны сознания часто в значительной степени утрачивается.

16.5. Функции гипоталамуса

У позвоночных **гипоталамус** представляет собой главный нервный центр, отвечающий за регуляцию внутренней среды организма. Это *филогенетически древний отдел головного мозга*, поэтому у наземных млекопитающих его *строение* относительно одинаково в отличие от организации таких более молодых структур, как новая кора и лимбическая система [22]. Гипоталамус управляет всеми основными гомеостатическими процессами. В то время как децеребрированному животному можно достаточно легко сохранить жизнь, для поддержания жизнедеятельности животного с удаленным гипоталамусом требуются особые интенсивные меры, так как у такого животного уничтожены основные гомеостатические механизмы. *Интегративные функции* гипоталамуса обеспечиваются *вегетативными, соматическими* и *гормональными* механизмами. Подробно все эти механизмы рассматриваются в главах, посвященных конкретным функциям – терморегуляции (см. с. 676), поддержанию водно-солевого равновесия (см. с. 813), регуляции полового созревания (см. с. 831) и регуляции цикла сон–бодрствование (см. с. 149).

Функциональная анатомия гипоталамуса

Расположение и строение гипоталамуса. Гипоталамус представляет собой небольшой отдел головного мозга, массой около 5 г. Он не имеет четких границ, поэтому его стоит рассматривать как часть *сети нейронов*, протягивающейся от среднего мозга через гипоталамус к глубинным отделам переднего мозга, тесно связанным с филогенетически древней обонятельной системой. Гипоталамус является центральным отделом *промежуточного мозга*: он лежит ниже (вентральнее) таламуса, образуя нижнюю половину стенки третьего желудочка. Нижней границей гипоталамуса служит средний мозг, а верхней – конечная пластинка, передняя спайка и зрительный перекрест (рис. 16.22). Латеральнее гипоталамуса расположены зрительный тракт, внутренняя капсула и субталамические структуры.

В поперечном направлении гипоталамус можно разделить на три зоны – перивентрикулярную, медиальную и латеральную [25]. Перивентрикулярная зона представляет собой тонкую полоску, прилежащую к третьему желудочку. В **медиальной зоне** различают несколько ядерных областей, расположенных в переднезаднем направлении (на рис. 16.22 закрашены красным). Преоптическая область филогенетически относится к переднему мозгу, однако ее обычно относят к гипоталамусу. От вентромедиальной области гипоталамуса начинается ножка гипофиза, соединяющаяся с адено- и нейрогипофизом. Передняя часть этой ножки носит название **срединного возвышения**. В срединном возвышении оканчиваются отростки многих нейронов преоптической и передней областей гипоталамуса, а также вентромедиального и инфундибулярного ядер (рис. 16.22, ядра 1, 4, 5 и 6); здесь из этих отростков высвобождаются гормоны, поступающие через систему портальных сосудов к передней доле гипофиза (аденогипофизу). Совокупность ядерных зон, в которых содержатся подобные гормон-продуцирующие нейроны, носит название *гипофизотропной области* (рис.

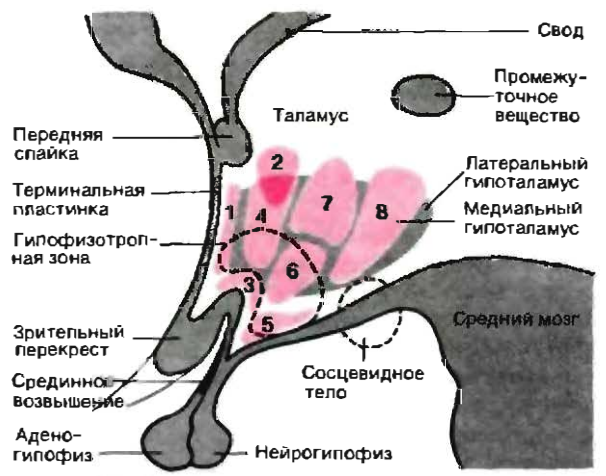


Рис. 16.22. Ядерные зоны гипоталамусе на схеме сагиттального разреза через третий желудочек. 1 – преоптическое ядро (преоптическая область); 2 – паравентрикулярное ядро; 3 – супраоптическое ядро; 4 – переднее ядро (передняя область); 5 — инфундибулярное ядро; 6 – вентромедиальное ядро; 7 – дорсомедиальное ядро; 8 – заднее ядро (задняя область (по Benninahoff-Goertler. Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Vol. III, Urban and Schwarzenberg, 1977)

16.22, участок, обозначенный прерывистой линией). Отростки нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер (рис. 16.22, ядра 2 и 3) идут к задней доле гипофиза (эти нейроны регулируют образование и высвобождение окситоцина и АДГ, или вазопрессина; см. с. 390). Связать конкретные функции гипоталамуса с его отдельными ядрами, за исключением супраоптического и паравентрикулярного ядер (см. с. 390), невозможно.

В латеральном гипоталамусе (рис. 16.22) не существует отдельных ядерных областей. Нейроны этой зоны располагаются диффузно вокруг *медиального пучка переднего мозга*, идущего в ростально-каудальном направлении от латеральных образований основания лимбической системы к передним центрам промежуточного мозга. Этот пучок состоит из длинных и коротких восходящих и нисходящих волокон (см. рис. 16.29, *Б*).

Афферентные и эфферентные связи гипоталамуса [25]. Организация афферентных и эфферентных связей гипоталамуса свидетельствует о том, что он служит важным интегративным центром для соматических, вегетативных и эндокринных функций (рис. 16.23).

Латеральный гипоталамус образует двусторонние связи с верхними отделами ствола мозга, центральным серым веществом среднего мозга (лимбической областью среднего мозга; см. [24, 25]) и с лимбической системой. Чувствительные сигналы от поверхности тела и внутренних органов поступают в гипоталамус по восходящим спинобульборетикулярным путям. Эти пути идут в гипоталамус либо через таламус, либо через лимбическую область среднего мозга. Остальные афферентные сигналы поступают в гипоталамус по полисинаптическим путям, которые пока еще не все идентифицированы. Эфферентные связи гипоталамуса с вегетативными и соматическими ядрами ствола мозга и спинного мозга образованы полисинаптическими путями, идущими в составе ретикулярной формации.

Медиальный гипоталамус обладает двусторонними связями с латеральным и, кроме того, непосредственно получает ряд сигналов из остальных отделов головного мозга. В медиальной области гипоталамуса существуют особые нейроны, воспринимающие важные параметры крови и спинномозговой жидкости (рис. 16.23, красные стрелки); иными словами, эти нейроны следят за состоянием **внутренней среды** организма. Они могут воспринимать, например, температуру крови («тепловые» нейроны; см. с. 676), солевой состав плазмы (осморецепторы; см. с. 313) или содержание гормонов в крови. Посредством нервных механизмов медиальная область гипоталамуса управляет деятельностью нейрогипофиза, а посредством гормональных – аденогипофиза. Таким образом, эта область служит промежуточным звеном между нервной

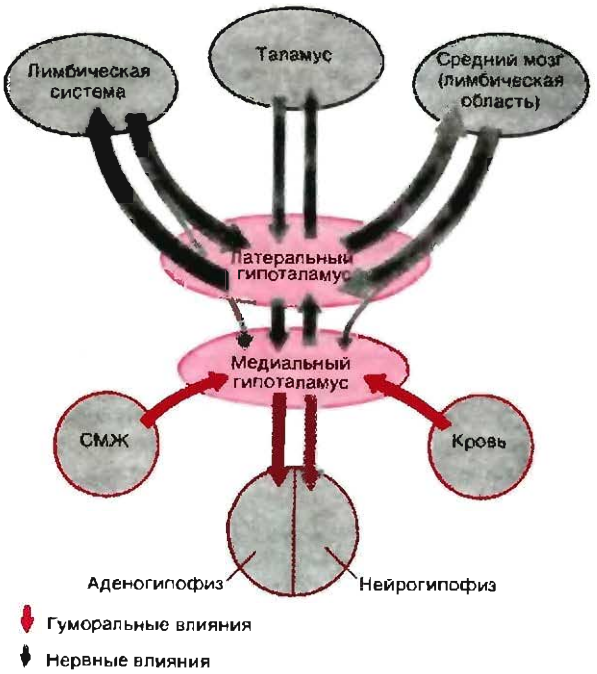


Рис. 16.23. Афферентные и эфферентные связи гипоталамуса (упрощенная схема)

и эндокринной системами, представляя собой **«нейроэндокринный интерфейс»**.

Гипоталамо-гипофизарная система

Функция большинства желез внутренней секреции регулируется гормонами передней доли гипофиза (аденогипофиза). На высвобождение этих гормонов в свою очередь влияют гормоны, продуцируемые нейронами гипофизотропной зоны медиальной зоны гипоталамуса (рис. 16.22). Последние оказывают либо *стимулирующее*, либо *ингибирующее* действие на гипофиз, в соответствии с чем их называют **рилизинг-гормонами** (РГ, или либерины) или **ингибирующими гормонами** (ИГ, или статины) (рис. 16.24; см. с. 393). Рилизинг-гормоны высвобождаются из нервных отростков в области срединного возвышения и через гипоталамо-гипофизарную портальную систему с кровью поступают к аденогипофизу.

Секреция гормонов нейронами гипофизотропной зоны гипоталамуса в портальную систему регулируется содержанием в плазме крови гормонов периферических эндокринных желез (рис. 16.24, длинные красные стрелки). Так, при повышении уровня кортизола в плазме в срединном возвышении высвобождается меньше АКТГ-РГ (рилизинг-гормон адренокортикотропного гормона) и в результате снижается секреция АКТГ аденогипофизом (см. рис. 17.10, с. 393). Общий принцип

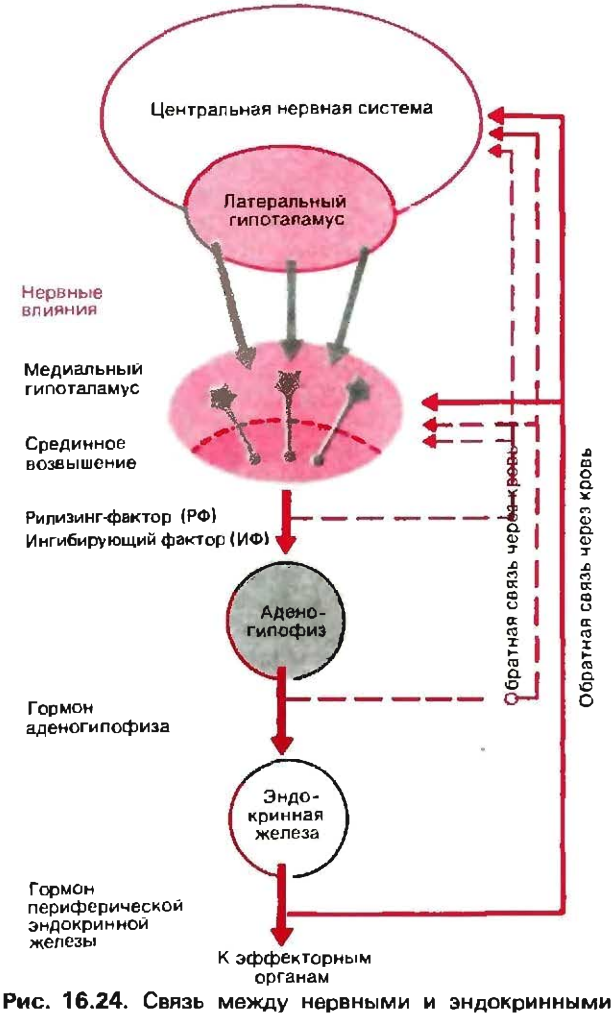


Рис. 16.24. Связь между нервными и эндокринными механизмами в гипоталамо-гипофизарной системе

такой регуляции заключается в том, что при повышении содержания в плазме гормонов периферических эндокринных желез уменьшается выброс соответствующего рилизинг-гормона в кровеносные сосуды медиальной области гипоталамуса. Обратная связь в этой системе регуляции может быть опосредована также самими гормонами гипоталамуса и аденогипофиза (рис. 16.24, штриховые красные стрелки).

Регуляция *по принципу отрицательной обратной связи* (рис. 16.24), в которой участвуют медиальный гипоталамус, гипофиз и эндокринные железы, действует даже в отсутствие влияний со стороны ЦНС. Так, эта регуляция сохраняется после полного отделения медиальной области гипоталамуса от остальных отделов ЦНС. Роль ЦНС заключается в приспособлении этой регуляции к внутренним и внешним потребностям организма. Так, при чрезвычайных требованиях к организму во время *стресса* (см. с. 402) секреция кортизола корой надпочечников возрастает в результате того, что активность нейронов медиальной области гипоталамуса, секретирующих АКТГ-РГ, увеличивается, что ведет к усиленному выделению этого рилизинг-гормона в срединном возвышении. Центральная регуляция гипоталамо-гипофизарной эндокринной системы осуществляется преимущественно центрами преоптической области, лимбической системы (например, гиппокампом и миндалиной) и среднего мозга. Влияние этих центров, как правило, переключается через латеральную область гипоталамуса.

Возможно, к этим центрам поступает также по принципу обратной связи информация о содержании эндокринных гормонов в плазме крови (рис. 16.24). Нейроны, входящие в состав этих эндокринных систем, способны специфически реагировать на

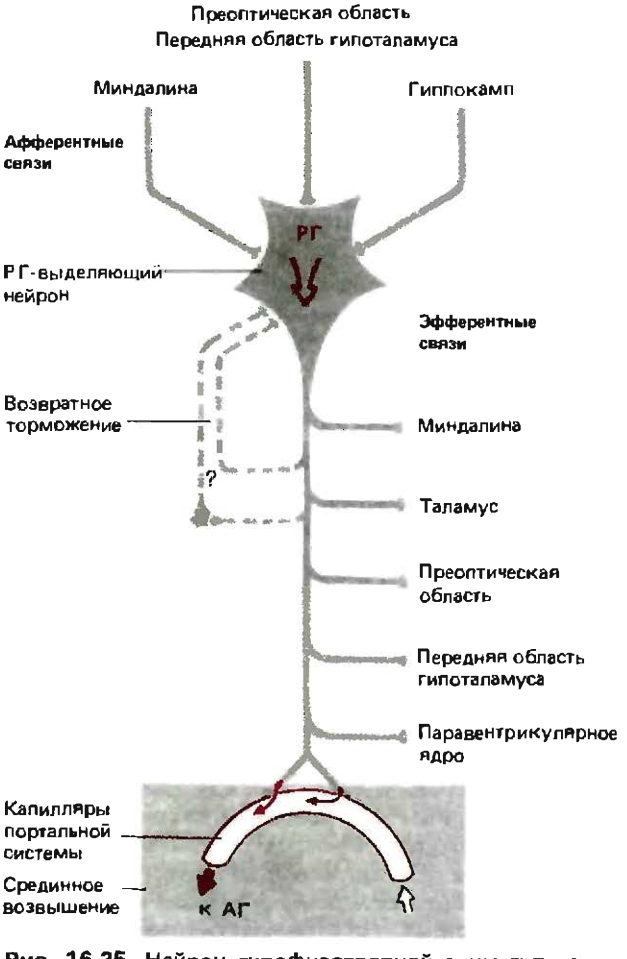


Рис. 16.25. Нейрон гипофизотропной зоны гипоталамуса, образующий рилизинг-гормон (РГ). Такие нейроны служат главным элементом нейроэндокринного сопряжения в гипоталамусе. АГ – аденогипофиз [28]

гормоны эндокринных желез и накапливать их. Примером влияния ЦНС на эндокринную систему служат циркадианные ритмы высвобождения АКТГ, регуляция выброса гормонов яичников в ходе менструального цикла (см. с. 828), изменение секреции кортизола при стрессе (см. с. 402) и увеличение скорости обменных процессов при длительных холодовых воздействиях, наступающее в результате повышенного выделения тироксина (см. с. 399).

В тесном взаимодействии нервных эндокринных структур гипоталамуса можно убедиться на примере связи нейронов *гипофизотропной зоны*. На нейрон, секретирующий какой-либо рилизинг-гормон, могут оказывать влияние афферентные нейроны лимбической системы (миндалины и гиппокампа; см. с. 377), преоптической области и передней части гипоталамуса (рис. 16.25, верхняя часть). Двигательные отростки этого нейрона идут к самым разным отделам головного мозга (рис. 16.25, справа). Такие нейроны обладают свойствами саморегуляции по принципу возвратного торможения (рис. 16.25, слева). Во всех двигательных отростках подобных нейронов медиатором, очевидно, служит рилизинг-гормон. Таким образом, эти клетки гипофизотропной зоны являются, с одной стороны, **конечными интегрирующими нейронами,** а с другой – *эндокринными* гормон-продуцирующими клетками [28].

Гипоталамус и сердечно-сосудистая система

За механизмы регуляции гемодинамики (т. е. артериального давления в большом кругу кровообращения, сердечного выброса и распределения крови), действующие по принципу *простых сервосистем*, отвечают нижние отделы ствола мозга (рис. 16.14; циркуляторный центр, см. с. 542). Эти отделы получают информацию от артериальных баро- и хеморецепторов и механорецепторов предсердий и желудочков сердца (см. с. 533) и посылают сигналы к различным структурам сердечно-сосудистой системы по симпатическим и парасимпатическим эфферентным волокнам. Такая *бульбарная регуляция* гемодинамики в свою очередь управляется высшими отделами ствола мозга, и в особенности гипоталамуса. Эта регуляция осуществляется благодаря нервным связям между гипоталамусом и циркуляторным центром продолговатого мозга, а также благодаря прямым связям между гипоталамусом и преганглионарными вегетативными нейронами. *Высшая нервная регуляция* сердечно-сосудистой системы со стороны гипоталамуса осуществляется при всех наиболее сложных вегетативных реакциях, для управления которыми простой саморегуляции недостаточно. К таким реакциям можно отнести, например, терморегуляцию, регуляцию приема пищи, защитное поведение, физическую деятельность (см. ниже) и т. д.

Приспособительные реакции сердечно-сосудистой системы во время работы. Механизмы приспособления гемодинамики при физической работе представляют значительный теоретический и практический интерес. При физической нагрузке повышается сердечный выброс (главным образом в результате увеличения частоты сокращений сердца) и одновременно возрастает кровоток в скелетных мышцах. В то же время кровоток через кожу и органы брюшной полости снижается (см. рис. 16.26). Эти приспособительные циркуляторные реакции возникают практически одновременно с началом работы. Они инициируются в *центральной нервной системе – в гипоталамусе*. У собаки при электрическом раздражении латеральной области гипоталамуса на уровне мамиллярных тел возникают точно такие же вегетативные реакции, как и при беге на тредбане. У животных в состоянии наркоза электрическое раздражение гипоталамуса может сопровождаться локомоторными актами и учащением дыхания. Путем небольших изменений положения раздражающего электрода можно добиться не зависящих друг от друга вегетативных и соматических реакций. Все эти эффекты устраняются при двусторонних **поражениях** соответствующих зон; у собак при таких поражениях исчезают приспособительные реакции сердечно-сосудистой системы к работе, и при беге на тредбане такие животные быстро устают. Эти данные свидетельствуют о том, что в латеральной области гипоталамуса расположены группы нейронов, отвечающие за адаптацию гемодинамики к мышечной работе. В свою очередь эти отделы гипоталамуса **контролируются корой головного мозга**. Неизвестно, может ли осуществляться такая

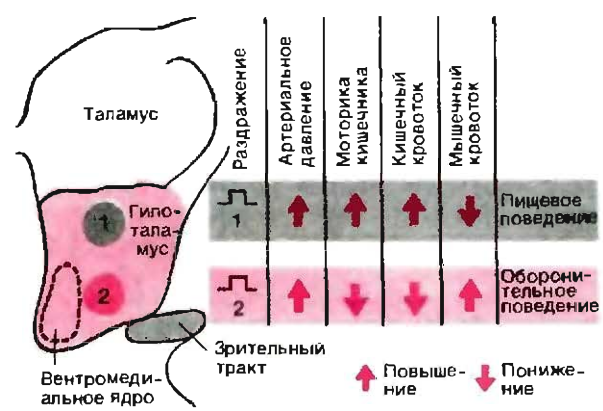


Рис. 16.26. Вегетативные реакции, сопровождающие пищевое и оборонительное поведение при электрическом раздражении гипоталамуса у кошки (по Folkow, Rubinstein. Acta physiol. Scand., 65, 292 (1966) с изменениями)

регуляция изолированным гипоталамусом, так как для нее необходимо, чтобы к гипоталамусу поступали особые сигналы от скелетных мышц [49].

Гипоталамус и поведение

Электрическое раздражение маленьких участков гипоталамуса с помощью микроэлектродов сопровождается возникновением у животных типичных поведенческих реакций. Эти реакции почти столь же разнообразны, как и естественные видоспецифические типы поведения конкретного животного. Важнейшие из таких реакций – это *оборонительное поведение и бегство, пищевое поведение (потребление пищи и воды)*, половое поведение и терморегуляторные реакции. Все эти поведенческие комплексы обеспечивают **выживание особи и вида**, поэтому их можно назвать гомеостатическими процессами в широком смысле слова. В состав каждого из этих комплексов входят соматомоторный, вегетативный и гормональный компоненты.

При локальном электрическом раздражении каудального отдела гипоталамуса (рис. 16.24, область 2) у бодрствующей кошки возникает **оборонительное поведение**. Оно проявляется в таких типичных соматомоторных реакциях, как выгибание спины, шипение, расхождение пальцев и выпускание когтей, а также сопровождается вегетативными реакциями – учащенным дыханием, расширением зрачков и пилоэрекцией в области спины и хвоста. Артериальное давление и кровоток в скелетных мышцах при этом возрастают, а кровоток в кишечнике и интенсивность перистальтики снижаются (рис. 16.24, *справа*). Такие вегетативные реакции связаны главным образом с возбуждением адренергических симпатических нейронов. В защитном поведении участвуют не только *соматомоторная* и *вегетативная* реакции, но и гормональные факторы. Из мозгового вещества надпочечников в кровь выбрасываются **катехоламины** (см. с. 350 и рис. 16.5). Возбуждение гипоталамо-гипофизарной системы приводит к выбросу **АКТГ** из аденогипофиза, в результате чего усиливается высвобождение **кортикостероидов** из коры надпочечников.

Аналогичные поведенческие реакции могут возникать у *диэнцефальных* кошек с сохраненным гипоталамусом в ответ на естественное (болевое или неболевое) раздражение кожи. Поскольку переднего мозга у таких животных нет, их поведение не соответствует окружающей обстановке. При разрушении каудального отдела гипоталамуса болевые раздражения вызывают лишь фрагменты оборонительного поведения. Эти данные свидетельствуют о том, что нервные механизмы оборонительного поведения расположены в задней части гипоталамуса.

Пищевое поведение, также связанное со структурами гипоталамуса, по своим реакциям почти противоположно оборонительному поведению. Пищевое поведение возникает при местном электрическом раздражении зоны, расположенной в гипоталамусе на 2–3 мм дорсальнее зоны оборонительного поведения (рис. 16.24, *область 1*). В этом случае наблюдаются все реакции, характерные для животного в поисках пищи. Подойдя к миске, животное с искусственно вызванным пищевым поведением начинает есть, даже если оно не голодно, и при этом пережевывает несъедобные предметы. При исследовании вегетативных реакций можно обнаружить, что такое поведение сопровождается увеличенным слюноотделением, повышением моторики и кровоснабжения кишечника и снижением мышечного кровотока (рис. 16.26). Все эти типичные изменения вегетативных функций при пищевом поведении служат как бы подготовительным этапом к предстоящему **приему пищи**. Во время пищевого поведения повышается активность парасимпатических нервов желудочно-кишечного тракта.

Принципы организации гипоталамуса. Данные систематических исследований гипоталамуса при помощи *локального электрического раздражения* свидетельствуют о том, что в этом центре существуют нервные структуры, управляющие самыми разнообразными поведенческими реакциями. В опытах с использованием других методов, например *разрушения* или *химического раздражения*, это предположение было подтверждено и расширено.

В качестве примера можно привести афагию (отказ от пищи), возникающую при поражениях латеральных областей гипоталамуса, электрическое раздражение которых приводит к пищевому поведению (так называемых пищевых центров, или центров голода; см. с. 320). Разрушение медиальных областей гипоталамуса, раздражение которых тормозит пищевое поведение (центров насыщения), сопровождается гиперфагией (потреблением чрезмерного количества пищи). Для *химического раздражения* нейронных популяций можно использовать такие вещества, которым приписывают роль медиаторов в гипоталамусе, например норадреналин, ацетилхолин, глиции, γ-аминомасляная кислота, нейропептиды. Так, микроинъекция норадреналина в гипоталамус приводит к резкому возрастанию потребления пищи, а микроинъекция ацетилхолина – к увеличению потребления жидкости [27].

Области гипоталамуса, раздражение которых приводит к поведенческим реакциям, существенно перекрываются. В связи с этим пока еще не удалось выделить функциональные или анатомические скопления нейронов, отвечающие за то или иное поведение. Так, ядра гипоталамуса, выявляемые при помощи нейрогистологических методов (см. рис. 16.22), лишь весьма приблизительно соответствуют (или вовсе не соответствуют) областям, раздражение которых сопровождается поведенческими реакциями. Таким образом, нервные образования, обеспечивающие формирование целостного поведения из отдельных реакций, *не* следует рассматривать как четко очерченные *анатомические структуры* (на что

могло бы натолкнуть существование таких терминов, как «центр голода» и «центр насыщения»).

Нейронная организация гипоталамуса, благодаря которой это небольшое образование способно управлять множеством жизненно важных поведенческих реакций и нейрогуморальных регуляторных процессов, остается загадкой. Возможно, группы нейронов гипоталамуса, отвечающие за выполнение какой-либо функции, отличаются друг от друга афферентными и эфферентными связями, медиаторами, расположением дендритов и т. д. Можно предположить, что в малоизученных нами нервных цепях гипоталамуса заложены многочисленные **программы**. Активация этих программ под влиянием нервных сигналов от вышележащих отделов мозга (например, лимбической системы) и/или сигналов от рецепторов и внутренней среды организма может приводить к различным поведенческим и нейрогуморальным регуляторным реакциям (рис. 16.27).

В течение длительного времени предполагали, что краниальные отделы гипоталамуса ответственны за соматические вегетативные и эндокринные реакции, способствующие восстановлению и сохранению резервов организма, а также пищеварению и выделению. Эти функции связывали с возбуждением парасимпатической системы и в совокупности называли **трофотропной реакцией**. Считалось также, что возбуждение каудальных частей гипоталамуса приводит к активации норадренергической симпатической системы, мобилизации энергии организма и увеличению его способности к физической нагрузке.

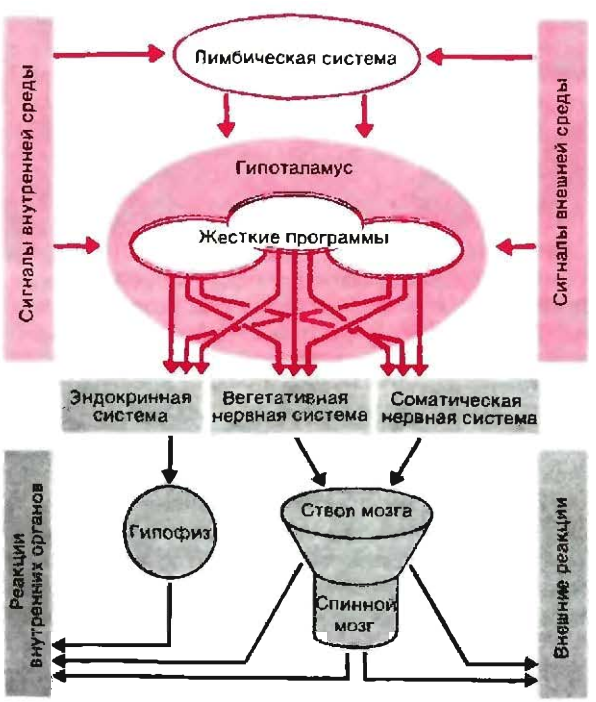


Рис. 16.27. Схема функциональной организации поведенческих программ, заложенных в гипоталамусе

Такие эффекты получили название **эрготропных реакций**. Согласно подобным представлениям, введенным Гессом [14], гипоталамус состоит из *двух различных морфофункциональных отделов*, и их взаимодействие отражает антагонизм между симпатическим и парасимпатическим отделами периферической вегетативной нервной системы. Многочисленные эксперименты, проведенные с целью подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, внесли большой вклад в понимание функциональной роли гипоталамуса. Однако сама эта гипотеза, по-видимому, носит чересчур общий характер, чтобы объяснить различные функции этого центра.

Функциональные расстройства у людей с повреждениями гипоталамуса. У человека нарушения деятельности гипоталамуса бывают связаны главным образом с неопластическими (опухолевыми), травматическими или воспалительными поражениями. Подобные поражения могут быть весьма ограниченными и захватывать передний, промежуточный или задний отдел гипоталамуса. У таких больных наблюдаются сложные функциональные расстройства (за исключением несахарного диабета; см. с. 391). Характер этих расстройств определяется, кроме всего прочего, остротой (например, при травмах) или длительностью (например, при медленно растущих опухолях) процесса. При ограниченных острых поражениях могут возникать значительные функциональные нарушения, в то время как при медленно растущих опухолях эти нарушения начинают проявляться, лишь когда процесс зашел далеко. В табл. 16.3 перечислены сложные функции гипоталамуса и нарушения этих функций. Расстройства восприятия, памяти и цикла сон/бодрствование частично связаны с повреждением восходящих и нисходящих путей, соединяющих гипоталамус с лимбической системой (см. рис. 16.23 и 16.29, *Б*) [28].

16.6. Лимбическая система и поведение

Головной мозг, интегративная деятельность которого обеспечивает целенаправленное поведение человека, можно схематично разделить на новую кору и лимбическую систему. При осуществлении поведенческих реакций новая кора (*неокортекс*) управляет преимущественно пространственно-временными взаимоотношениями организма с окружающей средой, а также отвечает за формально-логическое мышление и стереогностические способности. *Лимбическая же система* обусловливает главным образом эмоциональный настрой человека и побуждения к действию (т. е. мотивации и эмоции), а также процессы научения и запоминания. Лимбическая система придает информации, поступающей от внутренней среды и окружающего мира, то особое значение, которое она имеет для каждого

Таблица 16.3. Функциональные расстройства при повреждениях гипоталамуса у человека [28]

	Передний отдел гипоталамуса и преоптическая область	Промежуточный отдел гипоталамуса	Задний отдел гипоталамуса
Функция	Регуляция цикла сон/бодрствование, терморегуляция, регуляция эндокринных функций	Восприятие сигналов, энергетический и водный баланс, регуляция эндокринных функций	Восприятие сигналов, поддержание сознания, терморегуляция, интеграция эндокринных функций
Поражения:			
Острые	Бессонница, гипертермия, несахарный диабет	Гипертермия, несахарный диабет, эндокринные нарушения	Сонливость, эмоциональные и вегетативные нарушения, пойкилотермия
Хронические	Бессонница, сложные эндокринные расстройства (например, раннее половое созревание), эндокринные расстройства, связанные с поражением срединного возвышения, гипотермия, отсутствие чувства жажды	*Медиальный:* нарушения памяти, эмоциональные расстройства, гиперфагия, ожирение, эндокринные нарушения *Латеральный:* эмоциональные нарушения, потеря аппетита, истощение, отсутствие чувства жажды	Амнезия, эмоциональные нарушения, пойкилотермия, вегетативные расстройства, сложные эндокринные нарушения (например, раннее половое созревание)

человека, и тем самым определяет характерную для него целенаправленную деятельность.

Лимбическая система состоит из филогенетически древних отделов переднего мозга и их производных – подкорковых структур. Впервые термин «большая лимбическая доля» был предложен Брока (см. [47]). Вначале под этим названием понимали лишь зоны коры, расположенные в виде двустороннего *кольца* на границе неокортекса (*limbus* означает «край») и отделяющие его от ствола мозга и гипоталамуса. К лимбической системе относили поясную и гиппокампову извилины, а также другие участки коры, простирающиеся рядом с волокнами от обонятельной луковицы (рис. 16.29, *А*). Поскольку всем этим структурам приписывали обонятельную функцию, их называли также обонятельным мозгом (*ринэнцефалон*). В дальнейшем Мак-Лин [47, 48] дал корковым и подкорковым образованиям переднего мозга, изученным Брока, чисто описательное название – «лимбическая система». Он считал, что все эти образования представляют собой функционально единый комплекс нервных структур, ответственный за механизмы возникновения и проявления эмоционального поведения у млекопитающих [48].

На основании функциональных, нейроанатомических, этологических и филогенетических признаков Мак-Лин [48] предложил разделить мозг млекопитающих на три отдела – древний мозг рептилий (*protoreptilian*), древний мозг млекопитающих (*paleomammalian*) и новый мозг млекопитающих (*neomammalian*) (рис. 16.28). **Древний мозг рептилий** состоит из ствола мозга, промежуточного мозга и базальных ганглиев. Он контролирует стереотипные, преимущественно врожденные поведенческие акты (инстинкты), имеющие большое значение для выживания. Этому отделу не свойственна функциональная пластичность, поэтому он может обеспечивать жизнедеятельность лишь в условиях постоянства окружающей среды. К **древнему мозгу млекопитающих** относят структуры лимбической системы. Согласно Мак-Лину, формирование этого отдела было первым этапом на пути к возникновению сознания. Мак-Лин назвал этот мозг «*висцеральным мозгом*», поскольку к нему поступает большое количество информации от внутренних органов; информация эта имеет большое значение для формирования и эмоциональной окраски памяти. Древний мозг млекопитающих способен изменять и преодолевать жесткие генетические детерминированные программы поведения; в нем содержатся структуры, отвечающие за видоспецифическое поведение млекопитающих. **Новый мозг млекопитающих** образован неокортексом. В этом отделе, преимущественно

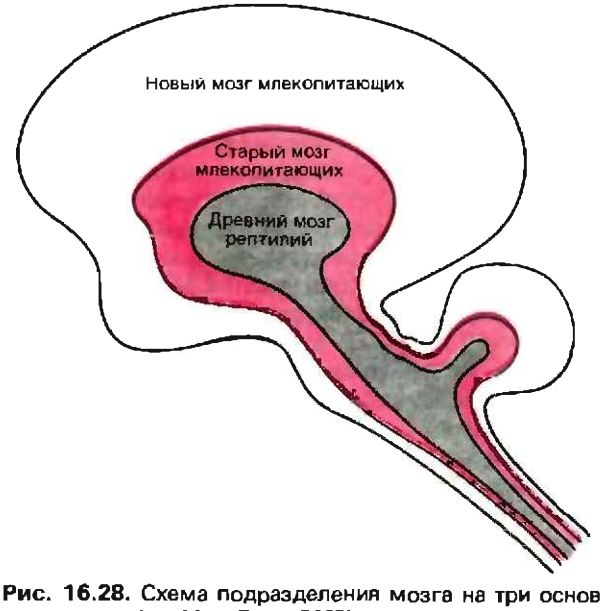


Рис. 16.28. Схема подразделения мозга на три основных отдела (по Мак-Лину [48])

на подсознательном уровне, обрабатываются сигналы от внутренних органов. Кроме того, в неокортексе происходят пространственно-временной анализ информации из окружающей среды и построение концепций и схем поведенческих актов. Именно этот отдел отвечает за прогнозирование и вносит изменения в «консервативные», «традиционные» программы поведения, заложенные в старом мозгу млекопитающих.

Подобное подразделение носит спекулятивный характер. Нет данных о том, что когда-либо существовали пресмыкающиеся, мозг которых соответствовал древнему мозгу рептилий. Насколько нам известно, в мозгу всех живущих в настоящее время пресмыкающихся имеются структуры, аналогичные образованиям лимбической системы и неокортекса. В то же время такое подразделение может быть оправдано с той точки зрения, что оно отражает взаимосвязи, существующие между основными поведенческими актами и крупными анатомическими отделами мозга. Таким образом, модель Мак-Лина служит как бы схемой иерархической организации головного мозга и поведения.

Элементы лимбической системы

В лимбической системе присутствуют трехслойная кора (аллокортекс) и пятислойная кора (переходная кора, мезокортекс), занимающая промежуточное положение между аллокортексом и шестислойным неокортексом (изокортексом; см. с. 132). К **корковым областям** лимбической системы относятся *гиппокамп* (аммонов рог, зубчатая извилина и основание гиппокампа, или субикулум), *парагиппокампова извилина* (энторинальная область и предоснование гиппокампа, или пресубикулум), *поясная извилина* (вместе с подмозолистой извилиной) и филогенетически старые структуры обонятельного мозга (обонятельные луковицы, обонятельные бугорки и области коры, расположенные над миндалиной). Многие авторы относят к лимбической системе также орбитофронтальную, островковую и частично височную кору. К *подкорковым структурам* в лимбической системе относятся *миндалина, септальные ядра* (с прилежащим ядром и диагональным пучком Брока), и *переднее таламическое ядро*. Многие исследователи причисляют к лимбической системе преоптическую область, гипоталамус и мамиллярные тела (рис. 16.29).

Афферентные и эфферентные связи структур лимбической системы как между собой, так и с другими отделами головного мозга чрезвычайно разнообразны (рис. 16.29, *Б*). Некоторые из этих связей еще не известны. Наиболее выражены мощные **реципрокные связи между лимбической системой и гипоталамусом**. Гипоталамус и мамиллярные тела соединены с гиппокампом и септальной областью посредством *свода*, с миндалиной – посредством терминальной *полоски* и *амигдалофугального пучка* (на рис. 16.29, *Б* не изображены), а с переднезадними частями обонятельного мозга – посредством *медиального пучка переднего мозга*. Через гипоталамус и мамиллярные тела лимбическая система соединена со средним мозгом (лимбической областью среднего мозга, на рис. 16.29, *А* – ЛСМ; см. также рис. 16.23) [24, 25].

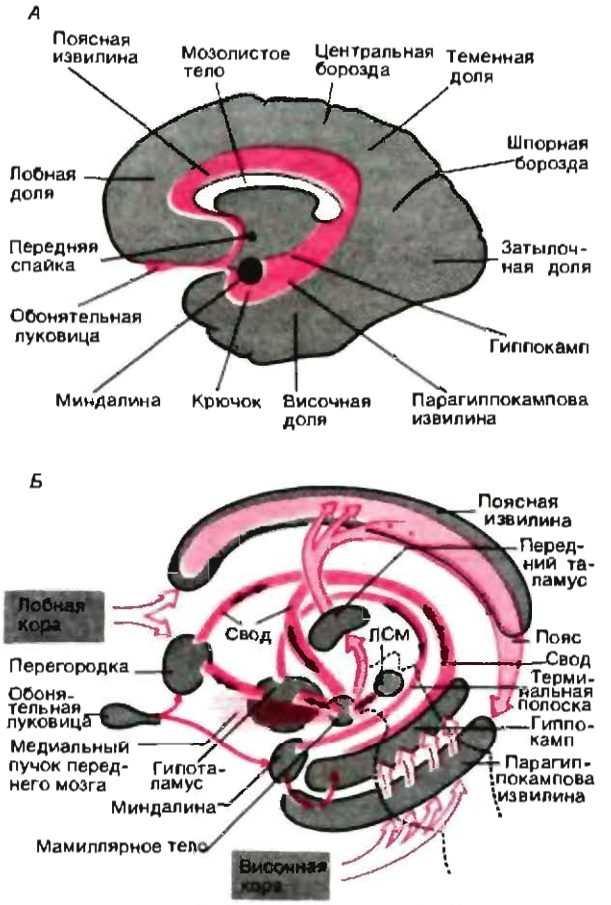


Рис. 16.29. Лимбическая система. *А*. Расположение лимбической системы в виде кольца по краю неокортекса. *Б*. Афферентные и эфферентные связи лимбической системы. ЛСМ – лимбическая область среднего мозга

Для лимбической системы очень характерны *многочисленные цепи возбуждения*. Возможно, что замкнутый путь, состоящий из парагиппокамповой извилины, гиппокампа, свода, перегородки, мамиллярного тела, переднего отдела таламуса, поясной извилины и пояса, служит важным нервным образованием, отвечающим за эмоции [47] и формирование памяти (см. с. 158) [24, 25].

Лимбическая система сообщается с новой корой в области лобной и височной долей (рис. 16.29, *Б*). **Височные области** отвечают главным образом за передачу информации от зрительной, слуховой и соматосенсорной коры к миндалине и гиппокампу. **Лобные области**, возможно, служат основным от-

делом новой коры, регулирующим деятельность лимбической системы. Кроме того, из всей новой коры только эти области непосредственно связаны с гипоталамусом.

Функции лимбической системы

Лимбическая система контролирует эмоциональное поведение, управляя тем самым всей совокупностью внутренних факторов, мотивирующих деятельность животного и человека. Она обеспечивает *общее* усовершенствование **приспособления** организма к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды. Если в результате поражения лимбической системы по причине патологического процесса или экспериментального воздействия это приспособление нарушается, поведение становится неадекватным: нарушается пищевое поведение, страдает деятельность, направленная на сохранение особи и вида, нарушается социально-половое поведение. Все эти поведенческие акты, нервная основа которых заложена в гипоталамусе и верхних отделах среднего мозга, управляются лимбической системой. У животного они составляют **видоспецифическое поведение.** У человека **эмоциональное поведение,** возможно, имеет аналогии с видоспецифическим поведением животных: при повреждениях лимбической системы эмоциональное поведение нарушается. В последующих разделах мы рассмотрим функции некоторых отделов лимбической системы на основании клинических и экспериментальных данных.

Миндалина. У человека миндалина (амигдала, миндалевидное тело) представляет собой высокодифференцированное подкорковое ядерное образование крупных размеров, расположенное в глубине височной доли (рис. 16.29). У кошки или обезьяны электрическое раздражение различных отделов миндалины вызывает в принципе те же эффекты, которые наблюдаются при электрической стимуляции гипоталамуса (с. 373). К этим эффектам относятся как простейшие гомеостатические, так и поведенческие реакции, в которых принимают участие вегетативная, эндокринная и соматическая системы.

Двустороннее разрушение миндалины у животного не сопровождается серьезными нарушениями гомеостатических функций, регулируемых гипоталамусом. Напротив, *поведение* такого животного резко изменяется. После **двусторонней амигдалэктомии** обезьяны утрачивают способность к социальному внутригрупповому поведению. Такие животные не могут дать социальную оценку экстероцептивной информации (особенно зрительной, слуховой и обонятельной), необходимой для группового поведения, а также связать эту информацию с их собственным эмоциональным состоянием (настроем), определяющим их внутригрупповые симпатии или антипатии (т. е. элементарные единицы внутригрупповых взаимоотношений). Амигдалэктомированные обезьяны избегают остальных членов группы и производят впечатление встревоженных и неуверенных в себе животных.

При содержании в клетке у таких обезьян возникают классические симптомы синдрома Клювера–Бьюси. Этот синдром был впервые описан Клювером и Бьюси [43] в результате наблюдений над макаками-резусами, у которых были удалены обе височные доли, включая крючок, миндалину и гиппокамп (рис. 16.29). У таких обезьян резко нарушалось аффективное поведение, что сопровождалось следующими симптомами: психической слепотой (неспособностью отличить съедобные предметы от несъедобных); выраженными оральными рефлексами (обезьяны хватают губами и берут в рот все предметы без разбора); нарушением пищевых привычек; гиперсексуальностью; любопытством по отношению к любому предмету, попадающему в поле зрения; резкими нарушениями реакций страха и аффективного поведения. Проявления синдрома Клювера–Бьюси у обезьян, содержащихся в клетке, на первый взгляд противоречат изменениям поведения у амигдалэктомированных обезьян, находящихся в стаде. Однако общим для них является то, что такие животные утрачивают способность, во-первых, оценить значение информации, поступающей от окружающей среды (у приматов это в основном зрительная и слуховая информация), и, во-вторых, связать эту информацию со своим собственным аффективным состоянием. Это приводит к нарушению нормального взаимодействия особи с окружающей средой, и, в частности, социальных отношений с членами стада и чужаками [19].

Полагают, что поведенческие расстройства у амигдалэктомированных обезьян связаны с нарушением двусторонней передачи информации между **височными долями** и структурами гипоталамуса. В результате такого нарушения исчезает способность к оценке сенсорной информации в соответствии с эмоциональным состоянием животного. В таком случае за эту оценку отвечает именно миндалина. В пользу подобных представлений свидетельствуют следующие факты.

1. В электрофизиологическом эксперименте можно показать, что раздражение первичных сенсорных областей новой коры приводит при участии височных долей к возбуждению нейронов миндалины.
2. У человека эпилептические припадки при очаге в височной доле сопровождаются сложными нарушениями сенсомоторных и вегетативных функций. В этих случаях патологическое возбуждение возникает в височной доле и распространяется на миндалину. В начале приступа, до того как возбуждается миндалина, у таких больных часто возникают сложные галлюцинации, касающиеся событий из прошлого. Такие же галлюцинации у этих больных можно вызывать

путем точечного электрического раздражения височной доли [19, 23, 37].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в височно-амигдалярной системе содержатся важные нервные образования, отвечающие за приобретенное мотивационное поведение и эмоции. Возможно, в этой системе происходит сопоставление сложной поступающей сенсорной информации с информацией, накопленной в процессе жизненного опыта (т. е. с памятью). В результате этого поступающая информация приобретает значимость для организма и в дальнейшем через миндалину приводит к запуску тех эмоциональных поведенческих реакций, которые в прошлом оказались полезными в аналогичных условиях. При этом миндалина оказывает активирующее и/или ингибирующее влияние на соответствующие гипоталамические механизмы [19, 37].

Неизвестно, каким образом в новую кору поступает информация об аффективном состоянии, т. е. как мы осознаем эмоции. Возможно, что сигналы от гипоталамуса, мамиллярных тел и лимбических областей среднего мозга поступают через передние отделы таламуса к поясной извилине (рис. 16.29), а через медиодорсальные отделы таламуса – к лобным долям либо что информация поступает непосредственно от миндалины к новой коре [23]. Мы не знаем также, каким образом организм научается связывать биологически значимые (и особенно социально значимые) сигналы из внешней среды со своим аффективным состоянием. Была предложена гипотеза, согласно которой информация об окружающей среде (из височных областей коры) и о состоянии внутренней среды организма (от гипоталамуса) конвергирует на нейронах миндалины, изменяя их синаптические связи. В этом случае должно происходить формирование очень стабильных и длительно сохраняющихся следов памяти, и в результате могут образовываться постоянные связи между сигналами из окружающей среды и мотивационными поведенческими реакциями [19, 37].

Лимбическая система и эмоции

Хотя каждый из нас знает, что такое эмоции, дать этому состоянию точное научное определение невозможно [18]. Обычно под эмоциями понимают наши *чувства* и *настроения* и их *проявления* в поведении и реакциях со стороны вегетативной и эндокринной систем. Так, если человек смотрит увлекательный фильм, у него повышаются артериальное давление, частота сокращений сердца, потоотделение и содержание катехоламинов в крови. К эмоциям относятся все отрицательные и положительные аффективные состояния от тревоги и страха до чувства любви и счастья. Эмоции можно почувствовать только интроспективно. Мы можем осознать их и благодаря тому, что владеем речью, делиться ими друг с другом. Кроме того, проявления эмоций в поведении и вегетативных и эндокринных реакциях доступны *объективному научному анализу*, и выраженность этих проявлений при различных эмоциональных состояниях может быть оценена.

До настоящего времени все попытки объективно описать и классифицировать эмоции на основе сопровождающих их двигательных, вегетативных и эндокринных реакций были неудачными. Таким путем можно лишь очень грубо анализировать эмоциональные состояния. В связи с этим пришлось отказаться от двух подходов к проблеме эмоций, которые могли бы иметь важное теоретическое и практическое значение.

1. Оказалось невозможным создать рабочую классификацию эмоций на основе одних лишь вегетативных реакций без учета интроспективных данных и применения метода аналогий.
2. Попытки использовать вегетативные и эндокринные расстройства в качестве объективных диагностических критериев при аффективных нарушениях, сопровождающих так называемые психосоматические заболевания, не дали ожидаемых результатов.

Проявления эмоций, очевидно, обусловлены главным образом **наследственными врожденными механизмами** [6]. Эти проявления, несомненно, имеют большое значение с эволюционной точки зрения, являясь *сигналами* при общении между особями одного и того же вида, а также разных видов. Например, когда у разъяренной обезьяны шерсть становится дыбом, это служит явным сигналом как для других обезьян, так и для прочих животных. Следовательно, эмоциональное поведение нужно рассматривать, по всей видимости, как один из аспектов *видоспецифического поведения*. Эмоции имеют также значение интравертированных сигналов, так как благодаря им особь приспосабливается к изменениям окружающей среды, вырабатывая новые реакции.

Возникновение эмоций у млекопитающих связано с их познавательными способностями, т. е. с *восприятием* и *оценкой* сенсорных сигналов, а также с механизмами *памяти*. Двигательные, вегетативные и эндокринные компоненты эмоционального состояния - это, с одной стороны, проявление таких познавательных процессов; с другой стороны, все эти реакции могут в свою очередь влиять на эмоции по принципу обратной афферентации. В настоящее время не существует единой общепризнанной научной теории эмоций, а также точных данных о том, в каких центрах и каким образом эти эмоции возникают и каков их нервный субстрат. Возможно, в развитии и дифференцировке эмоций участвуют *все* структуры лимбической системы, гипоталамус, лимбическая область среднего мозга и лобные области коры. В пользу этого свидетельствует, например, тот факт, что при *органических заболеваниях мозга* (опухолях, воспали-

тельных и системных заболеваниях), поражающих вышеописанные структуры, а также при внешних повреждениях этих структур эмоциональное поведение больного часто изменяется. Вместе с тем стереотаксическое разрушение небольших участков этих структур может приводить к улучшению состояния или излечению больных, страдающих такими невыносимыми и не поддающимися консервативному лечению *психическими расстройствами*, как компульсивный невроз, неутолимое половое влечение, состояние тревоги, депрессия и т. п. При стереотаксических операциях удаляют или изолируют такие образования, как передняя часть поясной извилины, пояс. свод. пути от лобных долей коры и ядра таламуса, гипоталамуса или миндалины. Само собой разумеется, что к подобным оперативным вмешательствам следует относиться с осторожностью, так как они приводят к необратимым, а иногда нежелательным и непредсказуемым изменениям личности (о психохирургии см. с. 168).

Довольно распространенное эмоциональное нарушение из тех, с которыми приходится сталкиваться практическому врачу,–это состояние **тревоги**. Для него характерно беспокойство и возбуждение; больной считает, что ему угрожает реальная или вымышленная опасность, бороться с которой он бессилен. Состояние тревоги проявляется в таких *двигательных нарушениях*, как чрезмерная жестикуляция и мимика, а также в таких *вегетативных расстройствах*, как потливость, тахикардия, экстрасистола, гипертония, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта (понос), бессонница, сухость во рту и расширение зрачков. Состояние тревоги может быть также нечетко выраженным, проявляясь лишь нарушением какой-либо одной вегетативной функции; в этом случае обычно ставят диагноз «вегетативная дисфункция» или «психосоматическое заболевание» [18, 23].

Моноаминергические системы и поведение

Центральная организация моноаминергических систем. По-видимому, моноаминергические нейронные системы имеют большое значение в *общей регуляции* поведения человека и животных. К ним относятся *дофаминергические*, *норадренергические* и *серотонинергические* системы, берущие начало в области ствола мозга и иннервирующие практически все отделы головного мозга.

Если обработать ткань альдегидами или глиоксалевой кислотой, то содержащиеся в ткани моноамины образуют с этими веществами комплексы с характерной флуоресценцией в ультрафиолетовых лучах (при этом длина волны испускаемого света для каждого моноамина своя). Эта особенность используется в *гистофлуоресцентной микроскопии* для обнаружения тел, аксонов и окончаний моноаминергических нейронов в центральной нервной системе.

Тела *норадренергических нейронов* (рис. 16.30, *слева*) расположены отдельными группами в продолговатом мозгу и мосту, и особенно в голубом пятне (*locus coeruleus*); восходящие аксоны идут главным образом в составе *медиального пучка переднего мозга*. Аксоны, проходящие в дорсальных отделах ствола мозга, исходят преимущественно из *голубого пятна*. Они иннервируют различные структуры среднего мозга, таламуса и переднего мозга, и прежде всего миндалину, гиппокамп, поясную извилину, энторинальную область коры и новую кору. Норадренергическая иннервация неокортекса по сравнению с дофаминергической (см. ниже) более диффузная и равномерная. Аксоны, занимающие в стволе мозга более вентральное положение, иннервируют преимущественно структуры среднего мозга, гипоталамус, преоптическую область и обонятельную луковицу. Некоторые норадренергические нейроны посылают двигательные окончания к передним, боковым и задним рогам спинного мозга (в частности, к желатинозной субстанции) и мозжечку. Некоторые норадренергические нейроны голубого пятна обладают хорошо развитыми коллатералями, идущими одновременно к неокортексу, гиппокампу, мозжечку и спинному мозгу.

Недавно адренергические нейроны были обнаружены также в нижних отделах головного мозга – рострально-вентролатеральной области продолговатого мозга (см. рис. 16.14). Полагают, что эти нейроны играют особую роль в регуляции гемодинамики.

Тела *дофаминергических нейронов* (рис. 16.30, *слева*), образующих так называемую мезо-теленцефальную дофаминергическую систему, лежат в вентральных отделах среднего мозга. Нейроны, занимающие более латеральное положение (в компактной части *черной субстанции*), иннервируют образования неостриатума (скорлупу и хвостатое ядро). Разрушение этих нейронов приводит к *паркинсонизму* (см. с. 117). Нейроны, занимающие в вентральной части среднего мозга более медиальное положение, иннервируют главным образом ядра лимбической системы (миндалину, перегородку и обонятельный бугорок), а также области алло- и неокортекса (в основном *лобные доли*, *поясную извилину* и энторинальную область коры). Бо́льшая часть дофаминергических аксонов идет вместе с отростками норадренергических нейронов в составе *медиального пучка переднего мозга*. Дофаминергические нейроны обнаружены также в гипоталамусе; короткие аксоны этих нейронов направляются к срединному возвышению и, возможно, участвуют в высвобождении рилизинг-гормонов. Кроме того, дофаминергические нейроны располагаются в перивентрикулярных отделах продолговатого мозга, посылая отростки главным образом к образованиям ствола мозга и промежуточного мозга.

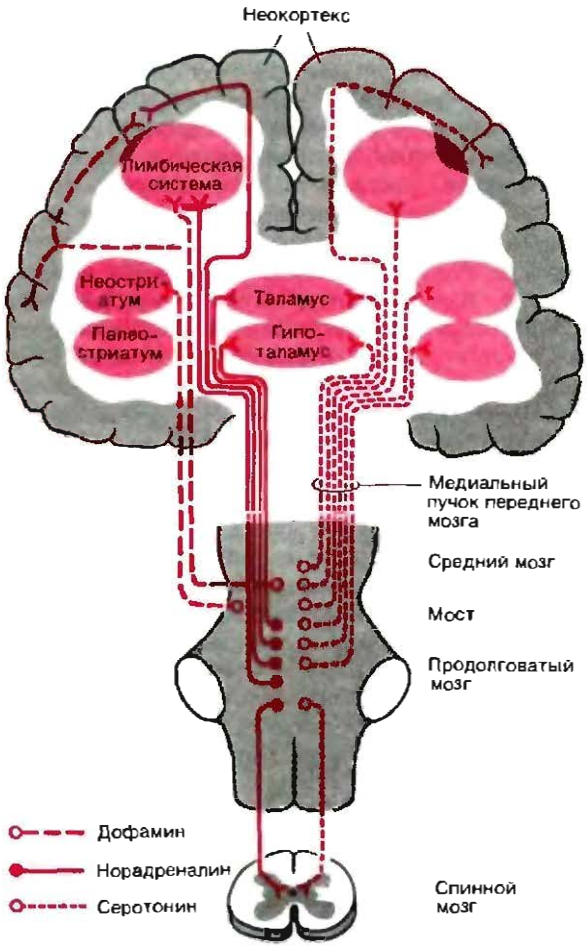


Рис. 16.30. Схема центральных моноаминергических систем (по Ander et al. Acta Physiol. Scand., 67, 313 (1966) с изменениями)

Тела *серотонинергических нейронов* (рис. 16.30, *справа*) располагаются в срединных и околосрединных ядрах (*ядрах срединного шва*) продолговатого мозга, в мосту и нижних отделах среднего мозга. Их отростки частично идут в составе медиального пучка переднего мозга и так же, как аксоны норадренергических нейронов, иннервируют практически все отделы промежуточного мозга и переднего мозга. Отростки некоторых серотонинергических нейронов поступают к спинному мозгу и мозжечку [5, 20, 24].

Моноаминергические системы и внутримозговое самораздражение. Если крысе вживить раздражающий электрод в *медиальный пучок переднего мозга* в области латеральных отделов гипоталамуса, поместить ее в камеру Скиннера и предоставить возможность осуществлять самораздражение, нажимая на рычаг (см. рис. 6.25, с. 160), то это самораздражение можно использовать как подкрепление при выработке оперантных условных рефлексов. При этом *внутримозговая стимуляция усиливает* исследуемую поведенческую реакцию. Это раздражение обладает столь выраженным подкрепляющим действием, что животное обычно предпочитает его всем другим видам поощрения, включая пищу. Крысы и обезьяны с электродами в области срединного пучка переднего мозга осуществляют постоянное самораздражение столь интенсивно, что возникает опасность гибели животного от истощения. Частота нажиманий на рычажок достигает 7000 в час.

Подробное исследование всех структур мозга с применением метода самораздражения показало, что стимуляция практически всей лимбической системы, лобных долей, латеральных областей гипоталамуса и путей от среднего мозга, моста и верхних отделов продолговатого мозга оказывает подкрепляющий эффект. Однако наиболее выражен этот эффект при раздражении **медиального пучка переднего мозга**, который связывает верхние отделы среднего мозга, гипоталамус и лимбическую систему (рис. 16.31, *А*). Существуют также области мозга,





Рис. 16.31. Сопоставление участков мозга, самораздражение которых сопровождается положительным и отрицательным подкреплением, с расположением центральных катехоламинергических систем. *А.* Области самораздражения. *Б.* Норадренергические системы (изображены красным) и дофаминергические системы (изображены серым) мозга крысы (по [27] с изменениями)

раздражение которых приводит не к подкрепляющему эффекту, а к реакции избегания. Таких областей значительно меньше; они располагаются в *перивентрикулярных отделах промежуточного мозга и среднего мозга* (рис. 16.31, *А*). Области положительного и отрицательного подкрепления частично перекрываются.

Многочисленные экспериментальные данные, а также теоретические соображения позволяют предположить, что нервные структуры, раздражение которых вызывает положительный или отрицательный подкрепляющий эффект, не идентичны известным образованиям, отвечающим за те или иные гомеостатические реакции (с. 373) [12, 28]. Области, раздражение которых приводит к подкреплению или избеганию, получили название «центров» *удовольствия* и *неудовольствия, приближения* и *избегания* или *вознаграждения* и *наказания*. Существование подобных центров свидетельствует в пользу гипотезы о том, что положительные и отрицательные эмоции возникают при возбуждении определенных структур головного мозга.

Результаты, полученные в опытах с самораздражением на животных, применимы также к **человеку**. Когда больному во время нейрохирургической операции дают возможность раздражать собственный мозг, то при этом раздражении могут возникать *приятные* или *неприятные ощущения*. Больные описывают эти ощущения как удовлетворение, радость, покой и комфорт или, напротив, как уныние, беспокойство, тревогу или страх.

В первых же опытах, имевших целью поиск нервных образований, ответственных за положительное подкрепление, было обнаружено, что участки мозга, с которых можно получить **самораздражение**, почти полностью совпадают с зонами иннервации **катехоламинергическими нейронами** (рис. 16.31). Выраженность подкрепляющего эффекта приблизительно соответствует плотности этой иннервации. Совпадение областей «вознаграждения» и расположения моноаминергических нейронов свидетельствует о том, что катехоламинергические системы либо сами по себе являются зонами, отвечающими за положительное подкрепление, либо синаптически связаны с этими зонами. В пользу подобной гипотезы свидетельствуют следующие данные.

1. После *перерезки* медиального пучка переднего мозга эффект самораздражения через электроды, вживленные краниальнее области перерезки, либо исчезает, либо ослабевает.
2. Если в желудочки мозга или непосредственно в центральные катехоламинергические образования ввести 6-гидроксидофамин- вещество, избирательно *разрушающее* катехоламинергические нейроны,– самораздражение исчезает.
3. На эффект самораздражения влияют *вещества*, действующие на метаболизм, депонирование, выброс или поглощение катехоламинов либо на постсинаптические катехоламинергические рецепторы (рис. 16.32) [12, 27].

Неизвестно, какая из двух систем – дофаминергическая или норадренергическая – в большей степени отвечает за самораздражение и положительное подкрепление. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что возбуждаются обе эти системы. Нервные механизмы, опосредующие изменения поведения при активности катехоламинергических систем, изучены плохо. Не исключено, что во многих областях головного мозга катехоламины играют роль не медиаторов, а нейромодуляторов (см. с. 54) [20].

В электрофизиологических экспериментах было показано, что норадренергические нейроны **голубого пятна** (рис. 16.30 и 16.31, *Б*) оказывают ингибирующее действие почти на все иннервируемые ими образования ЦНС. Поскольку эти нейроны возбуждаются во время различных **стрессовых** воздействий, считают, что их ингибирующий эффект играет двоякую роль: 1) степень возбуждения ЦНС при стрессе уменьшается и тем самым нервная система предохраняется от перевозбуждения; 2) возбудимость клеток нервной системы поддерживается на постоянном уровне с целью оптимальной передачи сигналов. В связи с этим представляет интерес тот факт, что афферентные волокна поступают к голубому пятну от тех отделов головного мозга, которые отвечают за аффективное поведение, в частности от структур лимбической системы, гипоталамуса и среднего мозга. Норадренергические нейроны голубого пятна по своим морфологическим, биохимическим и электрофизиологическим свойствам весьма сходны с периферическими норадренергическими нервными клетками. Есть данные о том, что многие норадренергические волокна, исходящие от нижних частей ствола мозга, иннервируют артериолы и капилляры коры больших полушарий. Подобные нейроны могут участвовать в регуляции кровотока через кору, и их можно рассматривать как центральный отдел симпатической нервной системы [24, 25, 34].

Моноаминергические системы и психотропные препараты. У людей довольно часто встречаются различные психические расстройства. Примерно 1% всего населения земного шара страдает шизофренией, а у 15–30% в тот или иной период жизни наблюдаются различные формы депрессии [23]. О механизмах развития этих, а также многих других психических заболеваний и о лежащих в их основе нарушениях функций ЦНС известно очень мало. Возможно, все эти патологические состояния связаны с нарушениями деятельности высших нервных центров и главным образом *лимбической системы*. В последние три десятилетия для лечения таких заболеваний было разработано множество лекарственных препаратов. Изучение влияния этих психотропных препаратов на поведение человека

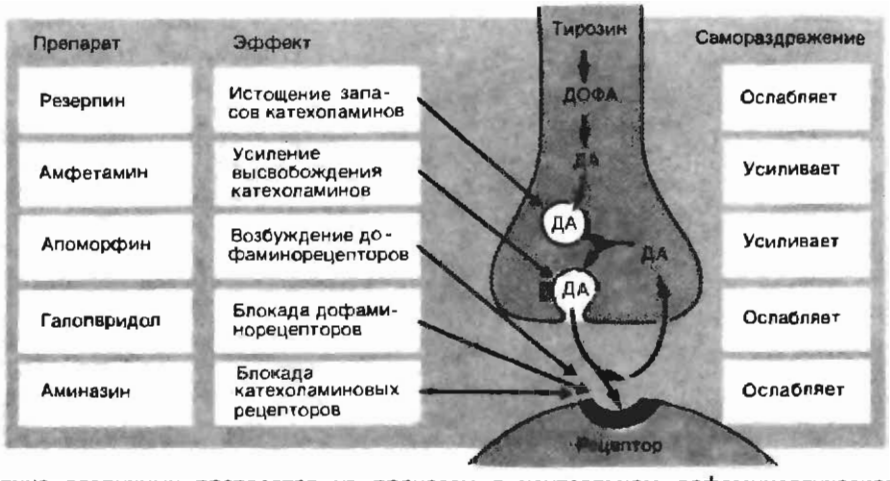


Рис. 16.32. Влияние различных препаратов на процессы в центральном дофаминергическом синапсе и на эффекты самораздражения (см. также рис. 16.31)

и животных (**психофармакология**) и на различные нервные центры (**нейрофармакология**) показало, что большинство таких веществ прямо или косвенно влияет на функцию центральных моноаминергических систем. В связи с этим моноаминергическим системам отводят важную роль в развитии многих психических заболеваний. Возможно, что в основе таких заболеваний лежат нарушения активности моноаминергических систем или что эти системы играют какую-то пока еще не известную роль в возникновении и характере проявления психических расстройств. Роль моноаминергических систем в психических заболеваниях может заключаться в том, что эти системы опосредуют действие психотропных препаратов.

Состояния тревоги, напряженности и раздражительности, сопровождающие как неврозы, так и органические поражения мозга, часто лечат **транквилизаторами** *бензодиазепинового ряда* – седуксеном, элениумом и т. д. Эти препараты снижают интенсивность обменных процессов в моноаминергических системах. Полагают, что их действие обусловлено главным образом снижением метаболизма серотонина, в результате чего при некоторых условиях может подавляться деятельность центров отрицательного подкрепления (рис. 16.31, *А*).

Общим механизмом в развитии **депрессий** различного происхождения может быть недостаточная возбудимость центральных норадренергических систем. Трициклические *антидепрессанты* типа имизина потенцируют синаптическое действие норадреналина и серотонина, блокируя их пресинаптическое поглощение. Напротив, вещества, истощающие депо катехоламинов в нейронах ЦНС (например, резерпин; см. рис. 16.32), часто вызывают депрессию.

Одним из наиболее загадочных, тяжелых и разнообразных психических заболеваний является **шизофрения**. Эта болезнь относится к группе эндогенных психозов. Для нее характерны следующие основные проявления: нарушение ассоциативного мышления, неадекватность аффектов, отчужденность от окружающего мира и утрата связей с ним, аутизм. К второстепенным (вторичным) симптомам, имеющим важное значение для дифференциальной диагностики шизофрении, относятся: слуховые галлюцинации, бред величия и другие виды бреда. Неизвестно, какие нервные нарушения лежат в основе шизофрении, однако полагают, что эти нарушения связаны главным образом с нарушениями в синтезе *восприятия*, *памяти* и поступления *информации от внутренней среды*. В таком случае шизофрения может быть обусловлена нарушением связей между новой корой и лимбической системой. Особую роль в развитии этого заболевания отводят центральной дофаминергической мезолимбической/мезокортикальной системе (рис. 16.30 и 16.31, *Б*). *Нейролептики* – производные фенотиазина (например, аминазин, или chlorpromazine) и бутирофенона (например, галоперидол), широко используемые во всем мире для лечения шизофрении, блокируют центральные дофаминовые рецепторы (рис. 16.32). Вещества, стимулирующие высвобождение дофамина (например, производные амфетамина; рис. 16.32), могут вызывать психоз, проявления которого практически не отличаются от симптомов шизофрении, либо обострять латентную или уже начавшуюся шизофрению [5, 23, 51].

16.7. Литература

Учебники и руководства

1. *Bülbring E., Brading A. F., Jones A. W., Tomita T.* Smooth muscle: an assessment of current knowledge. London. Edward Arnold, 1981.
2. *Burnstock G., Costa M.* Adrenergic Neurons. London.

Chapman and Hall, 1975.
3. *Cannon W. B.* The wisdom of the body. 2nd Edition. New York. W. W. Norton & Co., Inc., 1939.
4. *Cervero F., Morrison J. F. B.* (eds.). Visceral Sensation. Progerss in Brain Res. 67. Amsterdam, New York, Oxford. Elsevier Biomedical Press, 1986.
5. *Cooper J. R., Bloom F. E., Roth R. H.* The biochemical basis of neuropharmacology. 4th Edition. New York, Oxford. Oxford University Press, 1982.
6. *Darwin C.* The expression of the emotions in man and animals. London. John Murray, 1872.
7. *Dawson H., Segal M. B.* Introduction to Physiology, Vol. 3, Chapter 4. "Control Mechanisms in the Alimentary Process", pp. 276–403. London. Academic Press. New York. Grune and Stratton, 1976.
8. *Folkow B., Neil E.* Circulation. New York, London, Toronto. Oxford University Press, 1971.
9. *Gabella G.* Structure of the autonomic nervous system. London. Chapman and Hall, 1976.
10. *Gilman A. G., Goodman L. S., Gilman A.* Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Edition. New York. Macmillan Publ. Co. Inc., 1980.
11. *Gullmann L.* Spinal cord injuries. 2nd Edition. Oxford. London, Edinburgh, Melbourne. Blackwell Scientific Publications, 1976.
12. *Hall R. D., Bloom F. E., Olds J.* Neuronal and neurochemical sucstrates of reinforcement. Neuroscience Research Program Bulletin, Cambridge, Mass. MIT Press, 1977.
13. Handbook of Physiology. Section 7. Endocrinology, Vol. VI. Adrenal Gland, American Physiological Society, Washington D. C., 1975.
14. *Hess W. R.* Die functionelle Organisation des vegetativen Nervensystaems. Basel. Benno Schwabe, 1948.
15. *Jänig W., Brooks C. McC.* The autonomic nervous system in health and disease: neurobiology and pathophysiology. J. auton. Nerv. Syst., **7**, 193–415 (1983).
16. *Jonson R. H., Spalding J. M. K.* Disorders of the autonomic nervous system. Oxford. London, Edinburgh, Melbourne. Blackwell Scientific Publications, 1974.
17. *Kandel E. R., Schwartz J. J.* Principles of neural science. 2nd Edition. Amsterdam, New York, Oxford. Elsevier Biomedical Press, 1985.
18. *Levi L.* (ed.). Emotions. Their parameters and measurement. New York. Reven Press, 1975.
19. *Livingstone K. W., Hornykiewicz* (eds.). Limbic mechanisms. New York, London. Plenum Press, 1978.
20. *Mason S. T.* Catecholamines and behavior. Cambridge. Cambridge University Press, 1984.
21. *Masters W. H., Johnson V. E.* Human Sexual Response. Boston. Little Brown and Co., 1966.
22. *Morgane P., Panksepp J.* (eds.). Handbook of Hypothalamus. Vol. 1–3. New York. Marcel Dekker, 1980/81.
23. *Nicholi A. M., Jr.* (ed.). The harvard guide to moder psychiatry. Cambridge, Mass. London. The Belknap Press of Harvard University Press, 1978.
24. *Nieuwenhuys R.* Chemoarchitecture of the brain. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. Springer Verlag, 1985.
25. *Nieuwenhuys R., Voogd J., van Huizen Chr.* The human central nervous system. 2nd Edition. Berlin, Heidelberg, New York. Springer Verlag, 1981.
26. *Nilsson S.* Autonomic nerve function in the vertebrates. Berlin, Heidelberg, New York. Springer Verlag, 1983.
27. *Olds J.* Driven and reinforcements. Behavioral studies of hypothalamic functions. New York. Raven Press, 1977.
28. *Reichlin S., Baldessarini R. J., Martin J. B.* The hypothalamus. Research publication: Association for research in nervous and mental disease. Vol. 56. New York. Raven Press, 1978.

Оригинальные статьи и обзоры

29. *Bell C.* Autonomic nervous control of reproduction: circulatory and other factors. Pharmacol. Rev., **24**, 657–736 (1972).
30. *Bors E., Comarr A. E.* Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. Urol. Survey, **10**, 191–222 (1960).
31. *Chalmers J. P.* (ed.). Control of blood pressure. Clinical and Exper. Hyper.–Theory and Practice A6, 1 & 2 (1984).
32. *Elfvin L.-G.* (ed.). Autonomic ganglia. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore. John Willey & Sons (1983).
33. *Flemig W. W., McPhillips J. J., Westfall D. P.* Postjunctional supersensitivity and subsensitivity of excitable tissues to drugs. Ergeb. Physiol., **68**, 55–119 (1973).
34. *Foote S. L., Bloom F. E., Aston-Jones G.* Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. Physiol. Rev., **63**, 844–914 (1983).
35. *Furchtgott R. F.* The classification of adrenoceptors (adrenergic receptors). An evaluation from the standpoint of receptor theory. In: Handbook of Experimental Pharmacology Volume XXXIII "Catecholamines", *Blaschko H., Muscholl E.* (eds.) pp. 282–335. Berlin-Heidelberg-New York. Springer Verlag, 1972.
36. *Gershon M. D.* The enteric nervous system. Ann. Rev. Neurosci., **4**, 227–272 (1981).
37. *Gloor P.* Temporal lobe epilersy. In: *Eleftheriou B. E.* (ed.). "The Neurobiology of the Amygdala". pp. 423–457. New York. Plenum Press, 1972.
38. *Grout W. C. de:* Nervous control of the urinary bladder of the cat. Brain Res., **87**, 201–211 (1975).
39. *Jänig W.* Organization of the lumbar sympathetic outflow to skeletal muscle and skin of the cat hindlimb and tail. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **102**, 119–213 (1985).
40. *Jänig W.* Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: in which way is the sympathetic nervous system involved? Trends in Neurosciences, **8**, 471–477 (1985).
41. *Jänig W.* Pre- and postganglionic vasoconstrictor neurons: differentiation, types, and discharge properties. Ann. Rev. Physiol., **50**, 525–539 (1988).
42. *Jänig W., McLachlan E. M.* Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. Physiol. Rev., **67**, 1332–1409 (1987).
43. *Klüver H., Bucy P. C.* Preliminary analysis of function of the temporal lobe in monkeys. Arch. Neurol. Psychiat., **42**, 979–1000 (1939).
44. *Kuhn R. A.* Functional capacity of the isolated human spinal cord. Brain, **73**, 1–51 (1950).
45. *Langer S. Z.* Presynaptic regulation of the release of catecholamines. Pharmacol. Rev., **32**, 337—362 (1981).
46. *Levitzki A.* Catecholamine Receptors. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **82**, 1–26 (1978).
47. *MacLean P. D.* Psychosomatic disease and the "visceral brain". Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. Psychosom Med., **11**, 338–353 (1949).
48. *MacLean P. D.* The triune brain, emotion and scientific bias. In: Internsive Study Program in the Neurosciences. Neurosciences Pesearch Program. Chapter 23, pp. 336–349, New York. Rockefeller University Press, 1970.
49. *Rushmer R. F.* Structure and function of the cardiovascular system. Philadelphia, London, Toronto. Saunders, 1972.
50. *Schuster M. M., Mendeloff A. T.,* Motor action of rectum and anal sphincters in continence and defecation. In: Handbook of Physiology Section 6: Alimentary Canal. Vol. IV: Motility. American Physiological Society Washington D. C. pp. 2121–2145 (1968).
51. *Snynder S. H.* Neurotransmittera and CNS disease: schizophrenia. Lancet, **2**, 970–974 (1982).
52. *Starke K.* Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **77**, 1–124 (1977).
53. *Szurszewski J. H.* Physiology of mammalian prevertebral ganglia. Ann. Rev. Physiol., **43**, 53–68 (1981).

Глава 17.
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

В. Вутке

17.1. Общая эндокринология

Гормоны как носители информации

Функции гормонов. Согласно классическому определению, гормоны – это продукты *внутренней секреции*, т. е. химические вещества, которые вырабатываются специализированными железами, выделяются в кровь и разносятся ею по телу. Область физиологии, связанная с изучением этих веществ, называется **эндокринологией**. Гормоны служат химическими носителями информации; достигнув органа-мишени, они оказывают на него специфическое воздействие. Специфичность действия гормонов обеспечивается присутствием в клетках молекул *рецепторов*. Рецепторами соответствующего гормона обладают только клетки органа-мишени, способные благодаря этому «считывать» химически закодированную информацию.

Под влиянием гормонов находятся те функции организма, для запуска или регуляции которых требуются минуты или часы. Таким образом, *передача гормональной информации* осуществляется в десятки раз медленнее, чем нервная передача, позволяющая организму немедленно реагировать на факторы окружающей среды или внутренние функциональные изменения.

Образование гормонов. Гормоны вырабатываются секреторными клетками. Такие клетки либо образуют компактные органы (железы), либо разбросаны по одной или в виде скоплений внутри органов, предназначенных для синтеза гормонов. Образовавшиеся гормоны хранятся в *гранулах* – внутриклеточных органеллах, отделенных от цитоплазмы мембраной. В гранулах содержится большое число молекул гормона, погруженных в белковый матрикс. В ответ на специфический стимул гормон высвобождается, мембрана гранулы сливается с плазматической мембраной и в месте слияния образуется отверстие, через которое молекулы гормона выбрасываются в межклеточное пространство. Этот процесс называется **экзоцитозом** (с. 17). Гранулы и процесс экзоцитоза хорошо изучены морфологически. Процесс экзоцитоза гормонов из секреторных клеток подобен высвобождению нейромедиаторов из нервных окончаний.

Классификация гормонов. Поскольку передаваемая гормоном информация закодирована в его молекулярной структуре, для понимания механизма действия гормонов необходимо иметь хотя бы общее представление об их химическом строении. Более подробные сведения по этому вопросу можно найти в учебниках биохимии.

Все гормоны представляют собой либо *белки* (в том числе *производные аминокислот*), либо *липиды*. В зависимости от локализации рецепторов в клетках-мишенях гормоны можно разделить на три группы [27, 32].

Первую группу составляют **гормоны липидной природы**. Будучи жирорастворимыми, они легко проникают через клеточную мембрану и взаимодействуют с рецепторами, локализованными внутри клетки, – как правило, в цитоплазме (рис. 17.1).

Вторая группа – **белковые и пептидные гормоны**. Они состоят из аминокислот и по сравнению с гормонами липидной природы имеют более высокую молекулярную массу и менее липофильны, из-за чего с трудом проходят через плазматическую мембрану. Рецепторы этих гормонов находятся на поверхности клеточной мембраны (рис. 17.1), так что белковые и пептидные гормоны в клетку не проникают.

Третью химическую группу гормонов составляют низкомолекулярные **тиреоидные гормоны**, образованные двумя аминокислотными остатками, связанными между собой эфирной связью. Эти гормоны легко проникают во все клетки тела и взаимодействуют с рецепторами, локализованными в ядре (рис. 17.1). Одна и та же клетка может иметь рецепторы всех трех типов, т. е. локализованные в ядре, цитозоле и на поверхности плазматической мембраны. Кроме того, в одной и той же клетке могут присутствовать разные рецепторы одного типа; например, на поверхности клеточной мембраны могут находиться рецепторы разных пептидных и/или белковых гормонов.

Механизмы действия гормонов. Главное условие осуществления всех эндокринных функций – это присутствие в клетках-мишенях *специфических рецеп-*

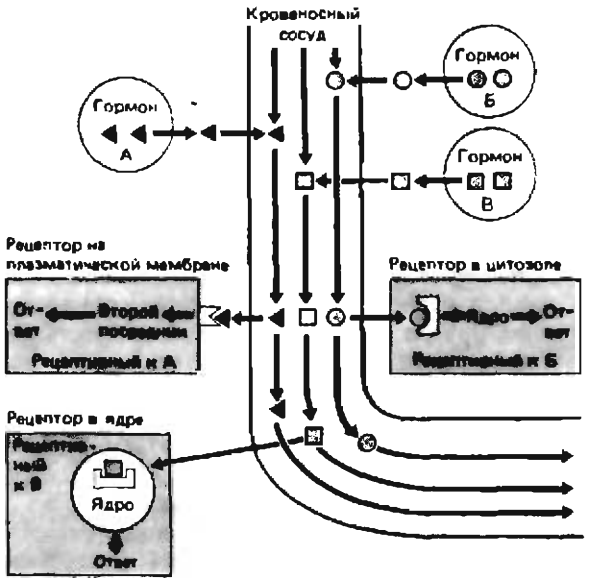


Рис. 17.1. Механизмы действия гормонов. Три эндокринные клетки секретируют в межклеточное пространство в непосредственной близости от капилляров гормоны А, Б и В. Молекулы гормонов диффундируют в кровеносный сосуд и доставляются кровью к клеткам-мишеням, содержащим рецепторы этих гормонов. Гормон А взаимодействует с рецептором, находящимся на поверхности плазматической мембраны. Гормон-рецепторный комплекс стимулирует образование вторичного посредника, который индуцирует ответ клетки. Гормон Б взаимодействует с рецептором, находящимся в цитоплазме. Образующийся комплекс транслоцируется в ядро и воздействует на геном (например, изменяет синтез ядерной ДНК), что приводит к изменению синтеза белка. Гормон В взаимодействует с рецептором, локализованным в ядре, т. е. действует практически так же, как гормон Б, с той только разницей, что его рецептор исходно локализован в ядре

торов, позволяющих считывать информацию, закодированную в гормоне. При взаимодействии гормона с рецептором, находящимся в цитоплазме, в ядре или на поверхности плазматической мембраны, образуется гормон-рецепторный комплекс (рис. 17.1) [27].

Существуют два механизма действия гормонов, принципиально различающихся по признаку того, где образуется гормон-рецепторный комплекс – внутри клетки или на ее поверхности.

Гормон-рецепторный комплекс, образующийся внутри клетки, может непосредственно влиять на экспрессию генетической информации, т. е. сам оказывает **действие на геном** и в результате на процессы синтеза в клетке (рис. 17.2). Таким образом, гормон-рецепторный комплекс может индуцировать или подавлять синтез белка [27].

Иначе действует гормон-рецепторный комплекс, образующийся на поверхности клетки. Взаимодействие гормона с рецептором, локализованным на плазматической мембране, влияет на активность клетки посредством сложного биохимического механизма, как правило, с участием второго посредника внутри клетки. Наиболее известным примером активации второго посредника служит образование *циклического аденозинмонофосфата* (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ). Гормон-рецепторный комплекс активирует *аденилатциклазу*, которая катализирует дефосфорилирование АТФ и превращение его в цАМФ (рис. 17.3). На последующих этапах цАМФ влияет на функциональную активность клетки [8]. Например, цАМФ может изменять проницаемость клеточной мембраны для ионов, и тогда в ответ на гормональный стимул меняется скорость клеточной секреции.

К числу других веществ, способных, по-видимому, действовать в качестве вторых посредников, относятся *циклический гуанозинмонофосфат* (цГМФ), *кальмодулин* и *фосфоинозитол*. В случае этих соединений высокоспецифичное действие гормон-рецепторного комплекса на клетку опосредовано неспецифическим внутриклеточным механизмом – образованием одного или нескольких вторых посредников.

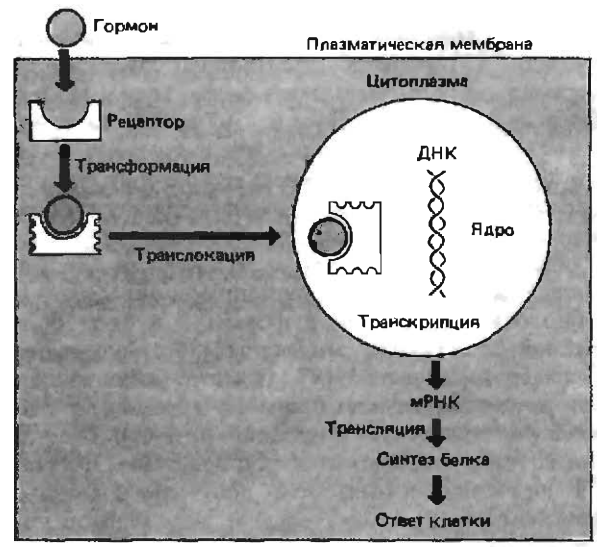


Рис. 17.2. Взаимодействие гормона с внутриклеточным рецептором. Гормон диффундирует через плазматическую мембрану и взаимодействует с рецептором. Гормон-рецепторный комплекс переносится в ядро и действует на синтез ДНК, изменяя скорость транскрипции и количество информационной (матричной) РНК (мРНК). Увеличение или уменьшение количества мРНК влияет на синтез белка в процессе трансляции, что приводит к изменению функциональной активности клетки

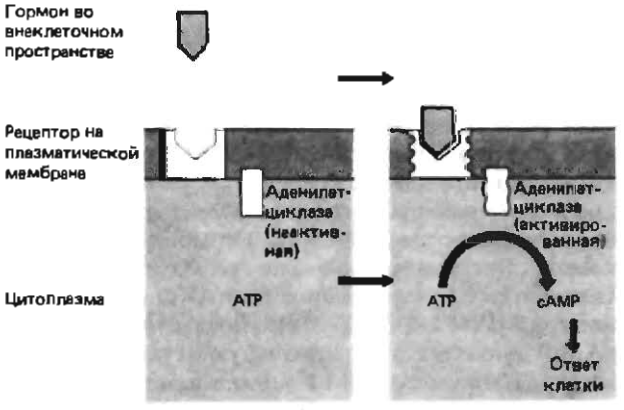


Рис. 17.3. Механизм действия гормона, образующего комплекс с рецептором, локализованным на плазматической мембране. Достигнув рецептора и взаимодействуя с ним, гормон вызывает его трансформацию. Трансформация приводит к активации аденилатциклазы, также локализованной в плазматической мембране. Аденилатциклаза катализирует дефосфорилирование ATP с образованием cAMP. cAMP вызывает в клетке разнообразные эффекты, которые приводят в конечном счете к физиологическому ответу клетки. (ATP – аденозинтрифосфат, АТФ; cAMP – циклический аденозинмонофосфат, цАМФ)

Синтез и распад гормонов

Синтез гормонов. Синтез гормонов липидной природы и гормонов – производных аминокислот (тиреоидных гормонов) будет рассмотрен в разделе, посвященном их функциям (с. 397 и 404). **Белковые и пептидные гормоны** образуются в *аппарате Гольджи* путем трансляции генетической информации, закодированной в РНК, в аминокислотную последовательность. Синтез этих гормонов ничем не отличается от синтеза других белков тела. Следует, однако, сказать, что исходно гормон образуется не в биологически активной форме, а в виде более крупной неактивной молекулы, так называемой *препрофармы* гормона [4]. Помимо аминокислотной последовательности самого гормона в этой молекуле содержится ряд дополнительных остатков, которые отщепляются под действием ферментов на этапе, называемом посттрансляционным процессингом. В окончательном виде гормон упаковывается в гранулы и хранится в них готовым для секреции. Таким образом, в процессе синтеза белковых и пептидных гормонов образуются не только сами гормоны, но и добавочные пептиды. О биологической функции этих пептидов пока известно немногое, но становится все более очевидным, что в некоторых системах эти «остатки» имеют определенное биологическое значение. В качестве примера ниже будет рассмотрен проопиомеланокортин (с. 400) [4, 7, 12].

Распад гормонов. *Белковые и пептидные гормоны* быстро распадаются в организме при участии двух принципиально разных механизмов.

1. Многие молекулы гормонов, присутствующие в крови, никогда не вступают во взаимодействие с рецепторами, при этом они, что важно, не должны циркулировать слишком долго. В различных органах (печени, легких, мозгу, почках) [12] существует ряд **ферментных систем,** участвующих в расщеплении белковых и пептидных гормонов. Поскольку связывание гормона с рецептором обратимо, часть связавшихся с рецепторами молекул в конечном счете высвобождается и также подвергается ферментативному расщеплению.
2. Некоторые гормоны после взаимодействия с рецепторами подвергаются расщеплению внутри самой клетки-мишени, находясь в комплексе с рецептором, или после отщепления от него; распад происходит в **лизосомах**.

Новые аспекты эндокринологии

Паракринное действие гормонов. Прежде чем перейти к рассмотрению отдельных гормональных систем, следует остановиться на недавних открытиях, заставляющих пересмотреть многие традиционные представления и ввести новые понятия. Согласно принятому определению, гормоны – это носители химической информации, вырабатываемые секреторными клетками и выделяемые в кровь, которая доставляет их к органу-мишени. Характерный признак органа-мишени – это способность считывать информацию, закодированную в гормоне. В некоторых случаях информация может считываться клетками, находящимися в непосредственной близости от клетки, секретирующей гормон. При этом гормон просто диффундирует через межклеточное пространство к клетке-мишени, т.е. не является гормоном в классическом виде, поскольку не переносится кровью. Когда такие носители информации действуют на соседние клетки, их называют *паракринными* гормонами или гормонами *местного действия* [2]. Иногда их называют также тканевыми гормонами. Еще раньше это название было закреплено за простагландинами, которые, как недавно установлено, действуют именно таким образом. Теперь мы знаем, что некоторые классические гормоны также могут действовать паракринным путем, а следовательно, могут называться «тканевыми гормонами». На рис. 17.4 проведено сравнение между гормональной и паракринной регуляцией. Сейчас уже известно, что наряду с классическими гормонами существует множество веществ, обладающих паракринным действием. В принципе к таким веществам можно отнести и классические нейромедиаторы, с той только

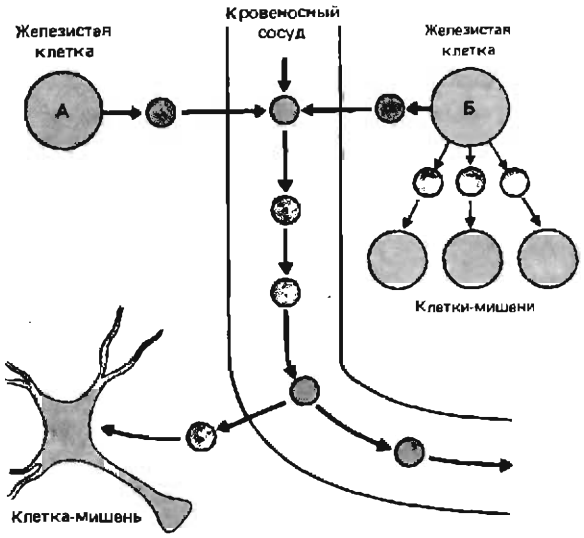


Рис. 17.4. Различие между гормональной и паракринной регуляцией. Железистая клетка А вырабатывает гормон, который в соответствии с классическим определением доставляется к клетке-мишени кровью. Железистая клетка Б вырабатывает гормон, обладающий паракринным действием, т. е. влияющий на соседние клетки. Этот же гормон, однако, может доставляться к органу-мишени и кровью

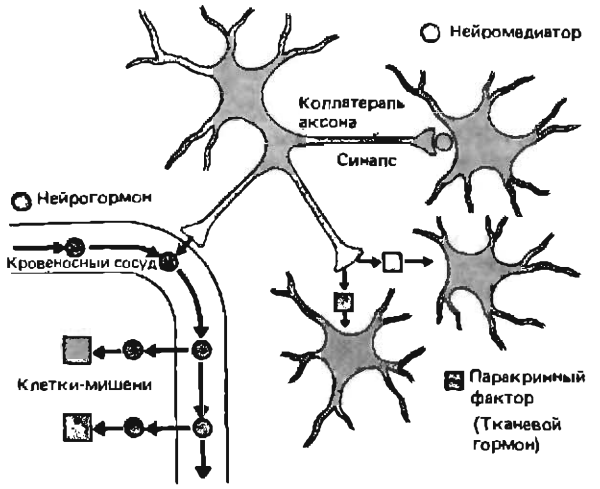


Рис. 17.5. Различие между нейромедиатором, нейрогормоном и паракринным нейрогормоном. Нейрон вырабатывает некое вещество. Если оно выделяется в синаптических окончаниях, то соответствует определению нейромедиатора. Аксон того же нейрона может иметь коллатераль, которая оканчивается на кровеносном сосуде и высвобождает это же вещество в кровоток – в таком случае оно ведет себя как нейрогормон. Из другой коллатерали аксона то же вещество диффундирует в окружающую ткань и действует на соседнюю группу клеток, т. е. обладает паракринным действием

разницей, что источником химической информации в этом случае являются не специализированные клетки внутренней секреции, а нервные клетки. Нейромедиаторы не поступают в кровь, а диффундируют через узкую синаптическую щель в сторону постсинаптической нервной клетки. На постсинаптической мембране нейромедиатор, как и гормон, связывается со специфическим рецептором.

Нейрогормоны. Недавно было установлено, что нервные клетки также могут вырабатывать пептидные и белковые гормоны [7, 12] и часто выделяют свои секреты в кровь, т. е. продуцируют нейрогормоны. Таким образом, следует признать, что большие участки центральной нервной системы способны выполнять эндокринную функцию. В чем же тогда заключается основное различие между гормоном и нейромедиатором? Оно состоит в том, что нейромедиатор диффундирует через синаптическую щель, тогда как нейрогормон попадает в орган-мишень через кровеносную систему. В некоторых случаях терминали аксона нервной клетки выделяют вырабатываемое ею вещество в виде нейромедиатора, а коллатерали аксона того же нейрона оканчиваются на кровеносном сосуде и высвобождают то же вещество в виде нейрогормона (рис. 17.5).

Поскольку выделяемые пептиды влияют на активность соседних нервных клеток, их следует также считать нейромедиаторами. Нейрофизиологические опыты показали, что нейроны, выделяющие тот или иной классический нейромедиатор, могут быть подразделены на субпопуляции, высвобождающие разные нейропептиды. О функциях этих субпопуляций известно мало. В настоящее время представляется вероятным, что многие нейроны способны вырабатывать помимо классических нейромедиаторов один или несколько пептидов.

Методы изучения

В 1848 г. А. Бертольд опубликовал опыты, положившие начало современным исследованиям гормонов. К тому времени было известно, что у петухов после кастрации атрофируется гребень и поведение становится менее агрессивным. При этом существовало мнение, что связь между семенниками и центральной нервной системой осуществляется при помощи нейронов. Бертольд кастрировал петухов и имплантировал им семенники в брюшную полость. У таких петухов сохранялся высокий гребень и агрессивное доминантное поведение. Этот опыт показал, что из семенников в центральную нервную систему поступает один или несколько гуморальных сигналов. Аналогичные подходы используют и сегодня при изучении характера действия гормонов. С этой целью удаляют орган, секретирующий гормон, и наблюдают за последствиями. Действие гормона можно также изучать с помощью **биологических методов**, основанных на введении

гормона подходящему животному и анализе биологического эффекта [3].

Подобные методы обладают, однако, крайне низкой чувствительностью, поэтому они к настоящему времени почти полностью вытеснены высокочувствительными **иммунологическими методами**, позволяющими получать специфические антитела, которые связываются только с данным гормоном и не взаимодействуют с его предшественниками или продуктами распада, а также с другими сходными молекулами. Комплекс гормона с антителом можно осадить и определить количественно. Этим методом проводят некоторые полуколичественные тесты (например, тесты на беременность).

Еще более высокой чувствительностью обладают методы **радиоиммунологического анализа** (РИА). Они основаны на использовании специфических антител, которые инкубируют со смесью радиоактивно меченных и немеченых молекул гормона. При этом общее число молекул гормона превышает связывающую способность антител, благодаря чему происходит конкуренция за места связывания. Молекулы гормона, связавшиеся с антителами, и свободные молекулы разделяют, затем измеряют радиоактивность связанной фракции и по калибровочной кривой определяют количество гормона в биологическом образце (подробное описание метода см. в руководствах по клинической химии). С помощью таких современных методов можно измерять ничтожно малые количества гормона (вплоть до *фемтомолей*).

Эндокринные цепи регуляции

Системы обратной связи. Эндокринный контроль можно рассматривать как *цепь регуляторных эффектов* (с. 333), в которой результат действия гормона прямо или косвенно влияет на элемент, определяющий содержание доступного гормона. Как правило, такое взаимодействие происходит по принципу *отрицательной обратной связи* и заключается в том, что при воздействии гормона на клетки органа-мишени их ответ, влияя на источник секреции гормона, вызывает ее подавление. Схематически такая система представлена на рис. 17.6. Сигнал отрицательной обратной связи может иметь гуморальную или нервную природу. Крайне редко встречается положительная обратная связь, когда ответ клетки-мишени на действие гормона в свою очередь вызывает усиление секреции.

В любом случае передача сигнала обратной связи на том или ином участке осуществляется химическим путем. В регуляторных эффектах нервной системы в качестве посредников участвуют нейромедиаторы. В тех случаях, когда посредниками в механизме обратной связи служат гормоны, контролирующий элемент должен содержать клетки, имеющие рецепторы этих гормонов; роль сигнала обратной связи выполняет *концентрация* самого *гормона*. В простейшем варианте обратной связи гормон регулирует скорость своей секреции через так называемые *ауторецепторы*. Этот механизм можно рассматривать как аналог пресинаптического торможения (самоторможения) выделения нейромедиаторов (с. 353).

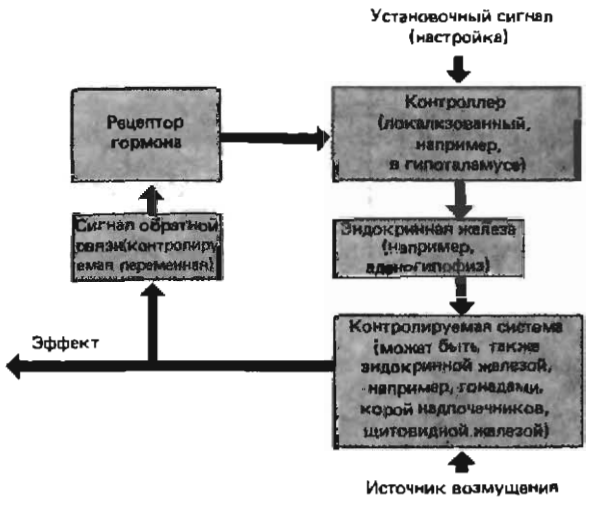


Рис. 17.6. Схематическое изображение эндокринной цепи регуляции. Контроллер сравнивает истинную величину контролируемой переменной с «заданным значением» и посылает сигнал, вызывающий соответствующие изменения функции эндокринной железы. Скорость секреции гормонов эндокринной железой может изменяться под влиянием различных возмущающих факторов. Секретируемые железой гормоны регулируют систему, отвечающую на гормональную информацию соответствующим физиологическим эффектом. Одновременно сигнал о новом значении контролируемой переменной поступает в контроллер, который и замыкает цепь

Значительно более распространен другой вид цепи эндокринной регуляции, в которой гормон А стимулирует секрецию гормона Б, а гормон Б угнетает секрецию гормона А. Обычно, однако, такие системы устроены гораздо сложнее и включают как гуморальные, так и нервные сигналы, передаваемые более чем одним посредником (нейромедиатором или гормоном).

Нейроэндокринная цепь регуляции. *Нейроэндокринология* изучает *взаимодействие* приносимых кровью *гормонов с центральной нервной системой* и ответ последней на эти гормоны. Ответ включает целый комплекс изменений в образовании и высвобождении нейромедиаторов и/или нейрогормонов и имеет результатом увеличение или уменьшение секреции других гормонов. Нейроэндокринологи изучают не только регуляцию уровней гормонов, осуществляемую цепями регуляции в центральной нервной системе, но и соответствующие изменения форм *поведения* (например, связь между секрецией гонад и половым поведением, регуляцией уровня глюкозы в крови и чувством голода, осморегуляцией и чувством жажды).

В нейроэндокринных цепях регуляции обратную связь с центральной нервной системой осуществля-

ют гормоны, секрецию которых стимулируют продукты, выделяемые передней долей гипофиза (аденогипофиза). Следовательно, должны существовать нейроны, чувствительные к этим гормонам. Действительно, как было установлено, тиреоидные гормоны, а также стероидные гормоны половых желез и надпочечников могут влиять на *активность нейронов* в различных участках мозга. Особенно хорошо изучены нейроны, «читающие» стероидные гормоны. *Рецепторы стероидов* в этих нейронах, подобно другим рецепторам липидных гормонов, находятся в цитоплазме[1]. Гормон-рецепторный комплекс действует непосредственно на геном, стимулируя или угнетая его активность, в результате чего происходят изменения в метаболизме нервной клетки. При этом может меняться ее электрическая активность, так что сдвиги в концентрации стероида в крови могут влиять и на нейроны, которые непосредственно с ним не взаимодействуют. Кроме того, в центральной нервной системе существуют нейроны, которые влияют на клетки, секретирующие стероидные гормоны, не прямо, а чаще всего *через гипофиз*. Информация об уровне стероидного гормона в крови поступает в мозговые центры, влияющие на поведение, и таким путем происходит координация между гормональным статусом и поведением.

17.2. Система задней доли гипофиза

Функциональная организация

Связь между гипоталамусом и гипофизом. Согласно классическому определению эндокринной системы следует считать, что некоторые участки центральной нервной системы функционируют как эндокринные железы: они вырабатывают гормоны и выделяют их в кровь для доставки к органу-мишени. Одной из таких структур является гипофиз. Он расположен внутри черепа в костной ямке *турецкого седла*, хорошо защищающей его от повреждения. Гипофиз – это сложный орган, состоящий из трех совершенно разных частей (рис. 17.7). **Задняя доля** гипофиза, или *нейрогипофиз*, образована окончаниями аксонов нервных клеток, тела которых находятся в гипоталамусе. **Передняя доля** гипофиза, или *аденогипофиз*, представляет собой не нервную структуру, а скопление клеток, секретирующих гормоны. Передняя и задняя доли гипофиза разделены тонким слоем клеток, образующих *промежуточную долю*, которая иннервируется нервами, идущими из гипоталамуса. Промежуточная доля имеет большое значение у низших позвоночных и значительно меньшее у млекопитающих. Поскольку неизвестны какие-либо патологические проявления, связанные с промежуточной долей гипофиза, секретируемые ею гормоны не будут рассматриваться в настоящем разделе (см., однако, с. 401).

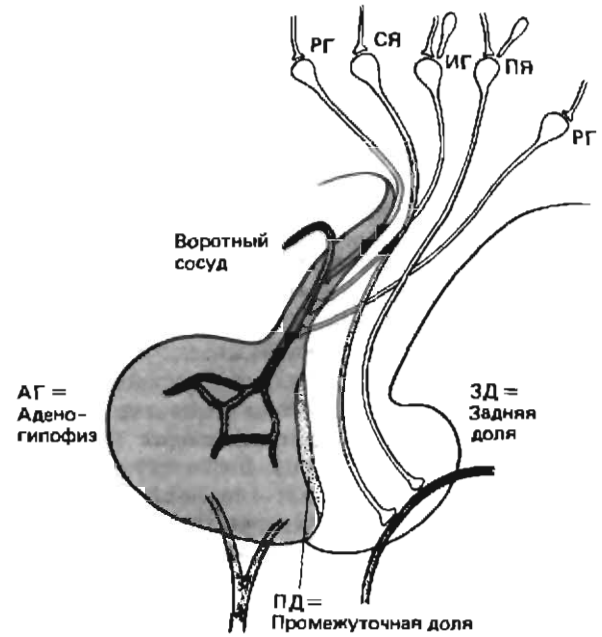


Рис. 17.7. Расположение передней (АГ), промежуточной (ПГ) и задней (ЗД) долей гипофиза по отношению к гипоталамусу и воротной системе. Задняя доля гипофиза состоит из терминалей аксонов крупных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер (СЯ и ПЯ соответственно) гипоталамуса. Промежуточная доля состоит всего из одного-двух слоев клеток, и у человека, вероятно, не выполняет никакой функции. Передняя доля имеет эпителиальное строение. Активность ее клеток регулируется рилизинг- и ингибирующими нейрогормонами (РГ и ИГ соответственно), секретируемыми клетками гипоталамуса. Гипоталамические нейроны, секретирующие эти нейрогормоны, иннервируются лимбической системой и средним мозгом, а также нейронами самого гипоталамуса. Таким путем клетки гипоталамуса получают информацию о внутренних и внешних воздействиях

Гормоны задней доли гипофиза. В гипоталамусе имеются две группы очень крупных клеток, образующих *супраоптическое* и *паравентрикулярное ядра*. Аксоны образующих эти ядра нейронов проходят по *ножке гипофиза* в турецкое седло и образуют здесь заднюю долю гипофиза (рис. 17.7). В расширенных терминалях этих аксонов хранятся

[1] В последние годы многие исследователи приходят к выводу, что рецепторы стероидных гормонов локализованы в ядре, а в цитоплазму они попадают при субклеточном фракционировании (Jasc J. M. Baulieu E. E. J. Steroid Biochem., **24**, 177, 1987).– *Прим. перев.*



Рис. 17.8. Аминокислотные последовательности антидиуретического гормона (АДГ), называемого также вазопрессином, и окситоцина

два гормона – *окситоцин* и *антидиуретический гормон (АДГ)*, или вазопрессин. Название «антидиуретический гормон» предпочтительнее: оно лучше отражает функцию гормона, поскольку у человека он обладает вазопрессорной активностью при очень высоких концентрациях, которые обнаруживаются только в патологических условиях (с. 540).

Из задней доли гипофиза АДГ и окситоцин высвобождаются в общую систему кровообращения. Молекулы обоих гормонов состоят из 9 *аминокислотных остатков*, два из которых – остатки цистеина. Последние связаны между собой дисульфидным мостиком, в результате чего образуется кольцо из пяти аминокислотных остатков (рис. 17.8).

Только при наличии такого кольца гормоны обладают биологической активностью. Поскольку две молекулы цистеина, соединенные дисульфидной связью, образуют одну молекулу цистина, окситоцин и АДГ обычно называют октапептидами. Установлено, что оба пептида синтезируются не в виде октапептидов, а в виде значительно более крупных молекул-предшественников. С помощью современных методов генной инженерии удалось определить аминокислотную последовательность этих предшественников [4, 14]. *Высокомолекулярные предшественники* окситоцина и АДГ синтезируются в аппарате Гольджи нейронов крупноклеточных ядер гипоталамуса. Раньше считали, что окситоцин синтезируется только в паравентрикулярном ядре, а АДГ – в супраоптическом, но теперь установлено, что и в том, и в другом ядрах синтезируются оба гормона. Однако в каждой клетке может вырабатываться только один из этих гормонов.

Аксонный транспорт и секреция гормонов. Молекулы предшественников путем аксонного транспорта поступают в заднюю долю гипофиза. В теле нейрона, аксоне и его терминалях АДГ и окситоцин, находящиеся в *транспортных гранулах*, выщепляются из молекулы-предшественника. Недавно из гранул были выделены крупные пептиды, названные *нейрофизинами*, и определен их состав. Вначале думали, что нейрофизины синтезируются отдельно от окситоцина и АДГ и служат белками-переносчиками этих гормонов. Однако теперь установлено, что нейрофизины являются составной частью больших молекул-предшественников, от которых отщепляются окситоцин и АДГ. Помимо двух нейрофизинов (один образуется из предшественника окситоцина, а другой – из предшественника АДГ) гранулы содержат другие пептидные фрагменты, роль которых неизвестна.

Окситоцин и АДГ хранятся в гранулах терминальных структур аксонов нейрогипофиза. Потенциал действия, возникающий в клетках супраоптического ядра или паравентрикулярного ядра, передается по аксону в концевую структуру. Деполяризация терминали через *механизм сопряжения электрического потенциала с секрецией приводит к высвобождению гормона путем экзоцитоза* из нейросекреторных гранул в кровеносную систему.

Антидиуретический гормон

Действие АДГ. В физиологических условиях органом-мишенью АДГ служат *почки*. Действие этого гормона *на осморегуляцию* впервые было обнаружено в пионерских опытах Вернея [42], который вводил в сонную артерию кошек гипер- или гипотонический раствор NaCl и записывал потенциалы действия супраоптического ядра. Гипертонический раствор повышал активность нейронов супраоптического ядра, а гипотонический вызывал ее отчетливое снижение. Иными словами, гиперосмотический стимул вызывал повышение электрической активности нейронов, секретирующих АДГ, в результате чего больше АДГ выделялось в кровь и доставлялось к органу-мишени – *собирательным трубочкам* и *выводным протокам* почек. В отсутствие АДГ эпителий собирательных трубочек почек непроницаем для воды, а под действием АДГ становится проницаемым, что обеспечивает пассивную реабсорбцию воды (с. 807). Таким образом, в условиях *гиперосмолярности* АДГ обеспечивает образование гиперосмолярной мочи и минимальную, по возможности, потерю воды. В итоге осмотическая нагрузка на организм уменьшается. Соответственно в *гипоосмолярных условиях* секреция АДГ уменьшается. Употребление алкоголя еще сильнее снижает секрецию АДГ, чем объясняется значительный диурез после приема гипотонической жидкости вместе с алкоголем. Когда секреция АДГ уменьшается или прекращается, эпителий собирательных трубочек становится непроницаемым для воды, а моча в трубочках – умеренно концентрированной. Введение в этих условиях АДГ вызывает повышение проницаемости собирательных трубочек для воды и концентрирование мочи.

При введении больших количеств АДГ происходит выраженное сужение артерий и в результате повышение кровяного давления (вазопрессорное

действие гормона), из-за чего в англо-американской литературе обычно используют название «вазопрессин» (AVP = аргинин-вазопрессин). Резкое *падение кровяного давления* при кровопотере или шоке вызывает увеличение секреции АДГ и вследствие этого повышение кровяного давления. Вместе с тем в *воротной системе* печени АДГ вызывает снижение кровяного давления.

Осморецепторы и регуляция объема жидкости. Из сказанного следует, что в организме должны существовать *осморецепторы*, способные определять существующее в данный момент осмотическое давление, а также барорецепторы, контролирующие степень наполненности кровеносных сосудов (и, следовательно, кровяное давление в системах с высоким и низким давлением), чтобы информация обоих видов поступала в клетки гипоталамуса, секретирующие АДГ. Осмотическое давление крови в основном, вероятно, регистрируется *гипоталамусом*. Возможно, осморецептивностью обладают сами клетки, секретирующие АДГ. Имеются указания на то, что осморецепторы присутствуют также в воротных сосудах между желудочно-кишечным трактом и печенью и сигнализируют в гипоталамус о местном осмотическом давлении. *Барорецепторы*, посылающие сигналы в нейроны, секретирующие АДГ, локализованы в каротидном и аортальном синусах, т. е. в участках с высоким артериальным давлением (с. 533). Аналогичные барорецепторы, выполняющие ту же функцию, находятся в грудном отделе, где давление крови низкое, и в предсердии (с. 535). Благодаря этим барорецепторам осуществляется тонкая регуляция секреции АДГ, обеспечивающая повышение его концентрации в крови при вертикальном и снижение при горизонтальном положении тела (рефлекс Гауэра–Генри; с. 540).

Патофизиологические аспекты. При нарушении секреции АДГ развивается заболевание, называемое *несахарным диабетом* (diabetes insipidus) (с. 798). Как следует из названия, при этом заболевании образуется большое количество мочи, не имеющей сладкого вкуса. Когда-то врачи, чтобы поставить диагноз, действительно пробовали мочу больного на вкус, и если она оказывалась сладкой, диагностировали сахарный диабет (diabetes mellitus – латинское mel означает сладость). Если же моча была очень разбавленной, она не имела сладкого вкуса; отсюда и возникло название заболевания. В те времена еще не было известно, что причиной заболевания является дефицит АДГ.

В настоящее время АДГ получают синтетическим путем, поэтому лечение редко встречающегося несахарного диабета не представляет серьезной проблемы.

Окситоцин

Окситоцин, подобно АДГ, образуется в крупных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, транспортируется по их аксонам в заднюю долю гипофиза и здесь хранится. Органом-мишенью окситоцина служат *миометрий* (мышечной слой матки) и *миоэпителий молочной железы*.

«Рефлекс выделения молока». В физиологических условиях молочные железы начинают выделять молоко в течение 24 ч после родов, и в это время младенец уже может сосать. Акт сосания служит сильным раздражителем для сосков, имеющих обильную иннервацию. По нервным путям стимул передается в гипоталамические нейроны, вырабатывающие окситоцин. Окситоцин вызывает *сокращения миоэпителиальных клеток*, выстилающих железу; эти сократительные структуры в отличие от других сократительных структур организма – мышц имеют эпителиальное происхождение. Миоэпителиальные клетки располагаются вокруг альвеол железы, и при их сокращении молоко выдавливается. Таким образом, от младенца для извлечения содержимого железы не требуется активного сосания, поскольку ему помогает «рефлекс выделения молока».

В опытах на животных показано, что сосательный стимул активирует одновременно все нейроны, вырабатывающие окситоцин, который выделяется поэтому сразу в большом количестве (рис. 17.9). Это приводит к одновременному сокращению всех миоэпителиальных клеток и прогрессирующему повышению давления в молочной

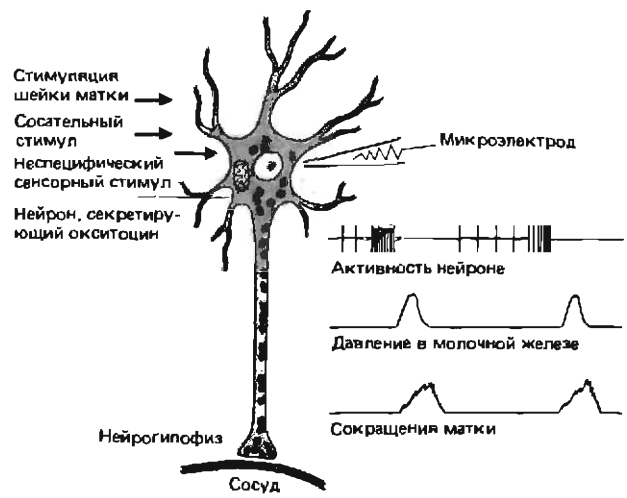


Рис. 17.9. Схема рефлекса молокоотделения. Нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер, секретирующие окситоцин, периодически и синхронно активируются в результате механического раздражения шейки матки или сосков. Вследствие этого в кровь выбрасывается окситоцин, который, достигнув молочных желез, повышает в них давление молока. Под действием окситоцина активируется также мускулатура матки

железе. «Рефлекс выделения молока» запечатлен в живописи – на картинах, где мать смотрит на младенца и у нее из груди течет молоко. Клиницисты действительно знают, что после отнятия от груди лактация в присутствии младенца прекращается медленнее, чем в его отсутствие.

Действие на сенситизированный миометрий. При механическом раздражении влагалища и шейки матки возникают нервные импульсы, которые поступают в гипоталамус и вызывают выделение окситоцина (*рефлекс Фергюсона*). К концу беременности под действием эстрогенов резко повышается чувствительность миометрия к окситоцину. Приблизительно после 280-го дня беременности секреция окситоцина повышается, что приводит к слабым *сокращениям миометрия*, проталкивающим плод по направлению к шейке матки и влагалищу. Растяжение этих тканей регистрируют присутствующие в них многочисленные механорецепторы, и сигнал передается в гипоталамус. Последний отвечает высвобождением новых порций окситоцина, благодаря чему давление на механорецепторы еще более усиливается. В конечном итоге этот процесс переходит в **роды**, в ходе которых плод и плацента изгоняются. После изгнания плода раздражение механорецепторов шейки матки и влагалища прекращается, и выброс окситоцина временно прекращается.

Другие эффекты окситоцина. У небеременных женщин рефлекс Фергюсона не имеет большого значения, хотя окситоцин, выделяющийся во время коитуса, может вызывать слабые сокращения матки, облегчающие продвижение спермы. Относительно роли окситоцина в организме мужчин пока ничего неизвестно. Возможно, он усиливает перистальтику мышцы, поднимающей яичко, во время эякуляции.

17.3. Система передней доли гипофиза

В эмбриогенезе передняя доля гипофиза образуется из выроста крыши первичной ротовой полости, называемого *карманом Ратке*. В процессе эмбрионального развития вырост перемещается внутрь черепа. Это имеет определенное патофизиологическое значение в связи с тем, что кусочки эмбриональной ткани нередко остаются на пути от первичной ротовой полости к конечному месту расположения в турецком седле и в течение последующей жизни могут дать начало опухоли. Формируясь как эктодермальная, а не нейроэндокринная структура, передняя доля гипофиза имеет характер железистого эпителия, откуда и происходит ее название – *аденогипофиз*. Аденогипофиз не связан нервными путями с центральной нервной системой, и его функциональная активность полностью регулируется нейрогормонами (с. 393). С помощью простых гистологических методов можно выявить три типа клеток в аденогипофизе. *Ацидофильные клетки* поглощают кислые красители, *базофильные клетки* – основные красители, а *нейтрофильные (хромофобные) клетки* практически не прокрашиваются никакими красителями.

Гормоны аденогипофиза

Согласно общепринятым представлениям, передняя доля гипофиза вырабатывает шесть гормонов. С названиями этих гормонов может возникать изрядная путаница, поэтому все они приведены в табл. 17.1.

Таблица 17.1. Гормоны аденогипофиза

Сокращенное название	Полное название	Орган-мишень
Гландотропные гормоны		
АКТГ	Адренокортикотропный гормон (кортикотропин)	Кора надпочечников
ТТГ	Тиреотропный гормон (тиреотропин)	Щитовидная железа
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон	Гонады
ЛГ	Лютеинизирующий гормон	Гонады
(ФСГ и ЛГ – это два гонадотропина)		
Эффекторные гормоны		
ГР	Гормон роста (соматотропный гормон)	Все клетки тела
	Пролактин	Многие клетки тела (молочные железы, гонады)

Гландотропные гормоны. Органами-мишенями четырех гормонов аденогипофиза служат эндокринные железы, поэтому их называют гландотропными гормонами. Как правило, эти гормоны стимулируют активность желез. Один их таких органов-мишеней – *щитовидная железа*, активность которой стимулируется *тиреотропным гормоном (ТТГ)*, называемым также тиреотропином. Аналогичным образом гипофизарный гормон, стимулирующий другую периферическую железу – кору надпочечников, называется *адренокортикотропным гормоном* или кортикотропином (*АКТГ*). Два остальных гландотропных гормона повышают активность гонад и называются поэтому *гонадотропными гормонами* или гонадотропинами. Один из них стимулирует созревание фолликулов в яичниках и называется *фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ)*. Другой гормон вызывает разрыв фолликула, овуляцию

и образование желтого тела, поэтому он получил название *лютеинизирующего гормона (ЛГ)*. Оба этих гормона, получившие свои названия по функциям, которые выполняют у женщин, имеются и у мужчин. ФСГ играет у мужчин важную роль в созревании спермы, а ЛГ стимулирует синтез тестостерона в интерстициальных клетках Лейдига. Одно время считали, что синтез тестостерона стимулируется отличным от ЛГ гормоном, которому дали название «интерстициальные клетки стимулирующий гормон» (ИКСГ), но теперь уже очевидно, что последний идентичен ЛГ. ТТГ, ЛГ и ФСГ – гликопротеины, т.е. содержат углеводные остатки.

Эффекторные гормоны. Помимо указанных четырех гландотропных гормонов передняя доля гипофиза вырабатывает еще два гормона, которые действуют не на отдельные железы, а на системы органов или даже на весь организм в целом. Один из этих гормонов – *гормон роста (ГР)*, называемый также *соматотропным гормоном (СТГ, соматотропин)*. Второй гормон – пролактин; как следует из названия, он участвует в лактации, однако его специфические рецепторы найдены не только в молочных железах, но и в ряде других органов. Каково действие пролактина на эти органы, пока неизвестно. У крыс пролактин обладает лютеотропным действием, поэтому раньше его называли лютеотропным гормоном. Но поскольку у человека он таким действием не обладает, это название лучше не употреблять.

Регуляция секреции аденогипофиза

Рилизинг-гормоны и ингибирующие гормоны. Хотя клетки аденогипофиза не имеют иннервации со стороны центральной нервной системы, их активность регулируется одной из структур этой системы – гипоталамусом. В нервных клетках гипоталамуса вырабатываются определенные вещества – носители химической информации, которые при активации клеток высвобождаются из терминалей аксонов в срединном возвышении (eminentia mediana). Терминали аксонов этих клеток находятся в близком соседстве со специализированной сосудистой системой – **воротной системой** гипофиза, связывающей гипоталамус и гипофиз. По ней химические посредники, выделяемые гипоталамическими нейронами, транспортируются в переднюю долю гипофиза. В гипофизе они вызывают либо высвобождение гипофизарного гормона и тогда называются *рилизинг-факторами (РФ)* или *рилизинг-гормонами (РГ)*, **либо угнетение** его секреции и тогда называются *ингибирующими факторами или гормонами (ИГ)*. По другой номенклатуре **рилизинг-факторы** (-гормоны) называют *либеринами*, а ингибирующие факторы (гормоны) – *статинами* (см. табл. 17.2; рис. 17.10). До недавнего времени считали, что секрецию каждого тропного гормона стимулирует свой специфический рилизинг-гормон, и это представление нашло свое отражение в названии гормонов: *тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона* (ЛГ-РГ), *рилизинг-гормон фолликулостимулирующего гормона (ФСГ-РГ)*. Однако теперь установлено, что регуляция тропных гормонов очень сложна. Показано, в частности, что выделенный из гипоталамуса декапептид стимулирует секрецию и ЛГ, и ФСГ, поэтому рилизинг-гормон, названный ранее ЛГ-РГ, теперь называется *гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГТРГ)*. Секреция двух эффекторных гормонов – гормона роста и пролактина – регулируется более чем одним гормоном. Секреция ГР контролируется *рилизинг-гормоном (ГР-РГ) и ингибирующим гормоном (ГР-ИГ)*. Когда впервые была описана структура *ГР-ИГ*, автор дал ему название *соматостатин* [*20*]. Что касается пролактина, то давно было известно, что его секреция контролируется гипоталамическим пролактин-ингибирующим гормоном, или фактором (*ПИФ*). ПИФ необычен тем, что это не пептид, а биогенный амин – *дофамин*. Он сильно подавляет секрецию пролактина; наряду с ним важную роль в регуляции секреции пролактина играют, вероятно, и пептиды (с. 396).

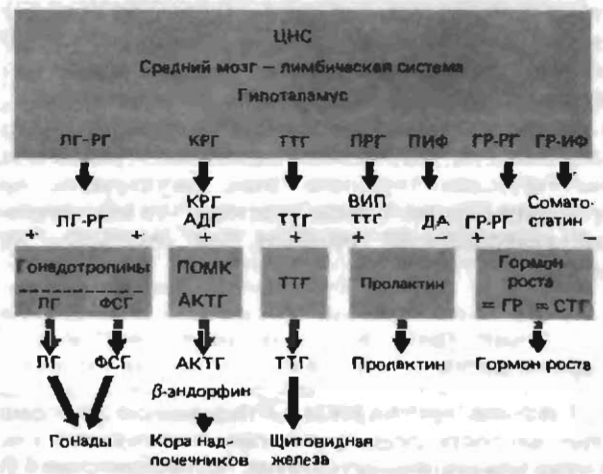


Рис. 17.10. Основные принципы регуляции секреции аденогипофизарных гормонов (нижние прямоугольники) со стороны гипоталамуса (верхний прямоугольник). Обозначения см. в табл. 17.1 и 17.2. Каждый из четырех тропных гормонов — ЛГ, ФСГ, АКТГ и ТТГ – имеет только один орган-мишень, причем во всех случаях этими органами служат железы. Два других гормона – пролактин и гормон роста – действуют на клетки многих органов. Роль ПОМК-клеток, вырабатывающих АКТГ, описана на с. 400. Секреция всех гормонов аденогипофиза регулируется нейрогормонами гипоталамуса. ВИП – вазоактивный интестинальный полипептид, ДА – дофамин

Таблица 17.2. Гипофизотропные гормоны

Сокращенное название	Полное название (описательное)	Другое название	Действует на
Рилизинг-гормоны			
ТРГ	Тиреотропин-рилизинг-гормон	Тиреолиберин	ТТГ
ЛГ-РГ (ЛГ/ФСГ-РГ)	Рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона	Люлиберин (гонадолиберин)	ЛГ и ФСГ
КРГ	Кортикотропин-рилизинг-гормон	Кортиколиберин	АКТГ
ГР-РГ	Рилизинг-гормон гормона роста	Соматолиберин	ГР
ПРЛ-РГ	Рилизинг-гормон пролактина	Пролактолиберин	ПРЛ
Ингибирующие гормоны			
ГР-ИГ	Ингибирующий гормон гормона роста	Соматостатин	ГР
ПРЛ-ИГ (ПИФ)	Ингибирующий гормон (фактор) пролактина	Пролактостатин	ПРЛ

[1] Термин «гормон» используется для обозначения веществ, химическая структура которых известна, «фактор» – для веществ, структура которых неизвестна, но физиологические эксперименты указывают на их существование. – *Прим. ред.*

Факторы, влияющие на образование гипоталамических гормонов. Нейроны гипоталамуса, вырабатывающие рилизинг-гормоны и ингибирующие гормоны, иннервированы многочисленными интра- и экстрагипоталамическими нейронами. Наиболее сильные импульсы поступают из *среднего мозга* через норадренергические, адренергические и серотонинергические нейроны, а также из *лимбических структур*, особенно из миндалевидного ядра и гиппокампа. Эта иннервация позволяет интегрировать внешние и внутренние воздействия (главным образом через средний мозг) и эмоциональные стимулы (главным образом через лимбические структуры) с нейроэндокринной регуляцией. В свою очередь средний мозг и лимбические структуры получают афферентные сигналы из гипоталамуса, в результате чего происходит реципрокный обмен информацией. Образование рилизинг-гормонов и ингибирующих гормонов тоже регулируется по принципу обратной связи и зависит от концентрации гипофизарных гормонов или результата их действия.

Гормон роста

Секреция гормона роста. Образование и секрецию гормона роста регулируют гипоталамический рилизинг-гормон и соматостатин. Высвобождение ГР вызывают многие физиологические стимулы. До сих пор неясно, как в основном осуществляется их действие – посредством повышения секреции ГР-РГ или подавления секреции соматостатина. К факторам, повышающим секрецию ГР, относятся *гипогликемия голодания*, определенные виды стресса и особенно интенсивная *физическая работа*. Гормон выделяется также во время *глубокого сна*. Кроме того, гипофиз *эпизодически* секретирует большие количества ГР в отсутствие стимуляции. Чтобы оценить концентрацию ГР в крови, необходимо знать условия его выделения. Как и для многих других гормонов, однократное определение концентрации ГР не всегда отражает истинную ситуацию, поскольку его секреция может носить эпизодический характер.

Влияние на рост. Хотя о действии ГР еще многое неизвестно, совершенно очевидно, что он необходим для *нормального физического развития ребенка*. В физиологических условиях секреция ГР, как и многих других гормонов, носит эпизодический характер. У детей количество ГР, секретируемое 3–4 раза в течение дня, как и общее количество его, выделяющееся во время глубокого ночного сна, значительно больше, чем у взрослых; с возрастом секреция ГР уменьшается.

В организме ГР выполняет многочисленные и разнообразные функции. Довольно долго исследователи не могли объяснить причину расхождения результатов, получаемых in vitro и in vivo. В условиях in vivo ГР стимулирует *образование хрящевой и мышечной ткани*, способствуя таким образом росту тела. Однако в условиях in vitro при инкубации с хрящевой или мышечной тканью ГР таким действием не обладает. Оказалось, что стимулирующее действие ГР не является прямым, а связано с образованием факторов, выделяемых печенью. Этими факторами служат **соматомедины**, образующиеся в печени под действием ГР (рис. 17.11). Действие выделяемых печенью соматомединов на хондроциты состоит в том, что они способствуют поглощению неорганических ионов сульфата растущим хрящом и костными клетками. В связи с этим выделяемый печенью фактор вначале был назван *сульфатирующим фактором*. Вскоре после этого появилось сообщение о том, что в крови содержится вещество, которое, подобно инсулину, вызывает снижение уровня сахара в крови, но в отличие от инсулина продолжает секретироваться даже при очень низком содержании глюкозы. Это

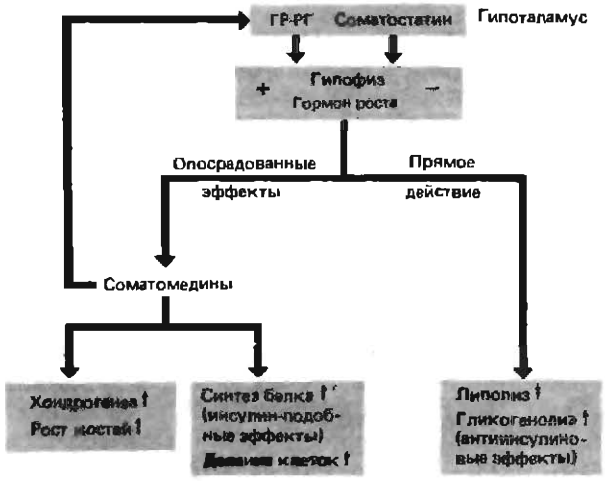


Рис. 17.11. Действие гормона роста и регуляция его секреции соматотропин-рилизинг-гормоном и соматостатином. Гормон роста непосредственно стимулирует гликогенолиз и липолиз, а также образование соматомединов в печени. Действуя по механизму обратной связи на гипоталамус, соматомедины замыкают цепь. На периферии они стимулируют рост хряща и костей, а также синтез белка и деление клеток

вещество получило название «неподавляемая инсулин-подобная активность», а после того, как было установлено, что его образование возрастает под действием ГР, это название было заменено на *инсулин-подобный ростовой фактор*. Теперь уже очевидно, что среди этих факторов (а их существует несколько) наиболее важны те вещества, что ранее получили название «соматомедины»; именно они опосредуют ростовой эффект ГР [19, 25, 36]. Основной среди соматомединов – это *соматомедин С*, который во всех клетках тела повышает скорость синтеза белка, что в свою очередь приводит к стимуляции деления клеток.

Метаболические эффекты. Гормон роста может действовать на различные клетки и непосредственно. Так, например, он вызывает *мобилизацию жирных кислот* из жировой ткани, способствуя уменьшению жировых запасов и поступлению в кровь дополнительного энергетического материала. Что касается действия ГР на углеводный обмен, то оно включает два кажущихся противоположными эффекта. Приблизительно через 1 ч после введения ГР *уровень глюкозы в крови снижается*, что отражает инсулин-подобное действие соматомедина С [19]. Однако затем наблюдается противоположный эффект: в результате прямого действия на отложения жира и гликогена [3, 11] ГР вызывает их мобилизацию и превращение в глюкозу. Одновременно ГР ингибирует *поглощение глюкозы* клетками и, таким образом, вызывает отложенное во времени *повышение уровня глюкозы* в крови, иными словами, оказывает диабетогенное действие. В хондроцитах также имеются рецепторы ГР, и это свидетельствует о том, что ГР действует на хрящевую и костную ткани не только при участии соматомединов, но и непосредственно [23, 25].

Патофизиологические аспекты. Дети с недостаточностью гормона роста развиваются в «нормальных» карликов – людей очень маленького роста, но нормального телосложения. Применяемые в качестве лекарственных препаратов ГР и ГР-РГ (последний недавно стал доступен) вызывают определенное ускорение роста. Нередко дефицит ГР сопряжен с общим нарушением функциональной активности гипофиза – *пангипопитуитаризмом*; в этих случаях бывают нарушены и другие процессы, связанные с гипофизарным контролем. Симптомы недостаточности ГР у взрослых людей пока неизвестны. Важная роль соматомедина С как медиатора действия ГР хорошо видна на примере пигмеев. В среднем содержание ГР у этих людей находится в границах нормы, но в результате наследственной мутации у них не образуется соматомедин С, и это, вероятно, служит причиной их маленького роста.

Сравнительно часто гипофизарные клетки, вырабатывающие ГР, перерождаются и образуют доброкачественные опухоли, *секретирующие большие количества ГР*. Если аденома развивается в детском возрасте, ребенок растет быстрее обычного вплоть до наступления половой зрелости, когда повышение секреции половых гормонов (с. 832) приводит к остановке роста костей за счет окостенения эпифизарного хряща на концах костей. Этот вид патологии называется **гигантизмом.**

У взрослых опухоль, секретирующая ГР, не может вызвать дальнейшего роста костей в связи с окостенением эпифизарного хряща под действием половых гормонов (с. 832). Однако рост оконечностей тела (главным образом ушей, носа, подбородка, пальцев и зубов) может продолжаться. Такой вид патологии носит название **акромегалия** [33]. Аппозиционный рост костей при акромегалии продолжается, в связи с чем образуются костные наросты (экзостозы), а сами кости выглядят очень массивными. Органы пищеварительного тракта (язык, желудок, кишечник) также увеличиваются в размерах. Поскольку ГР, как уже отмечалось, является антагонистом инсулина, больные акромегалией склонны к развитию гипергликемии и латентного *метаболического диабета*. Такое состояние приводит к длительному повышению секреторной активности бета-клеток и в некоторых случаях к полному их истощению, вследствие чего уровень сахара в крови остается повышенным и развивается сахарный диабет. Этот эффект можно снять путем удаления опухоли, а у некоторых больных – терапевтическим путем. В то же время уже развившиеся соматические изменения носят необратимый характер.

Пролактин

В ходе эволюции функции пролактина изменялись, но всегда были связаны с размножением. Почти все эффекты этого гормона так или иначе направлены на биохимическое обеспечение питания потомства, а следовательно, на сохранение вида. Основным органом-мишенью пролактина служат молочные железы. У человека пролактин индуци-

рует и поддерживает лактацию (*галактопоэз*). Рецепторы пролактина обнаружены также почти во всех остальных органах тела, но характер действия пролактина на эти органы неизвестен.

Регуляция секреции пролактина. Пролактин вырабатывают лактотрофные клетки гипофиза; механизм контроля его секреции чрезвычайно сложен. Синтез и секреция пролактина регулируются в основном по принципу угнетения *пролактинингибирующим фактором (ПИФ)*, образующимся в нейронах гипоталамуса. В настоящее время уже известно, что этим фактором служит биогенный амин – **дофамин** [31, 34, 44]. В базальном отделе гипоталамуса имеются дофаминергические клетки, отростки которых заканчиваются в срединном возвышении на сосудах воротной системы, в результате чего секреция пролактина гипофизом находится в состоянии тонического угнетения. Когда секреция дофамина гипоталамусом прекращается, в отсутствие его угнетающего действия возрастает концентрация пролактина в крови.

Недавно было высказано предположение, что снятие угнетающего действия дофамина на лактотрофные клетки в результате прекращения его выделения гипоталамусом не является основным механизмом, ответственным за повышение секреции пролактина. Установлено, что гипоталамус высвобождает в воротную систему гипофиза множество пептидов, способных стимулировать секрецию пролактина гипофизом. Все эти пептиды могли бы выполнять роль пролактин-рилизинг-факторов или гормонов. К числу таких веществ относятся *тиреотропин-рилизинг-гормон* (ТРГ), *вазоактивный интестинальный полипептид* (ВИП) (с. 742) и *ангиотензин II* (с. 538), а также, вероятно, эндогенный опиоидный пептид β-*эндорфин* [44]. Физиологическая роль пептидов, стимулирующих секрецию пролактина, пока неясна. Наконец, синтез и секрецию пролактина непосредственно стимулируют *эстрогены*, присутствующие в крови, поэтому повышение концентрации эстрогенов в плазме вызывает гиперпролактинемию.

Действие пролактина. При оптимальном гормональном балансе (нормальной концентрации кортизола, инсулина и тиреоидных гормонов) повышение содержания пролактина в крови *индуцирует* и *поддерживает образование молока* в молочных железах самок. Сама железа не вырабатывает никакого гормона, способного замыкать в гипоталамусе цепь отрицательной обратной связи, и эту роль выполняет пролактин. *Повышение концентрации пролактина приводит к выделению дофамина*, который в свою очередь угнетает секрецию пролактина. На рис. 17.12 приведена сильно упрощенная схема гипоталамо-гипофизарно-периферической регуляции секреции пролактина. Раздражение многочисленных механорецепторов сосков передается через цепь афферентных волокон в гипоталамус и вызывает выделение одного или нескольких видов пролактин-рилизинг-гормонов, стимулирующих секрецию пролактина. Возможно также, что при механическом раздражении сосков тормозится выделение дофамина из гипоталамуса и, таким образом, блокируется *саморегулирующее* действие пролактина, но пока это до конца не ясно. В норме данный механизм играет подчиненную роль, но при отнятии младенца от груди приобретает важное значение (с. 837).

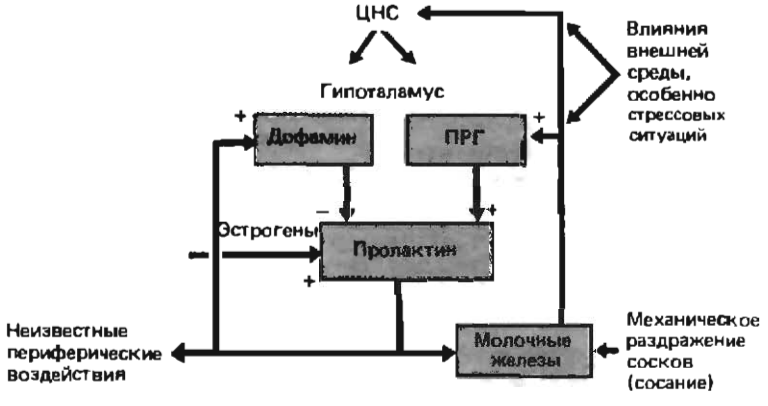


Рис. 17.12. Регуляция секреции пролактина. В тубероинфундибулярном отделе гипоталамуса имеются клетки, которые постоянно выделяют дофамин, играющий роль пролактин-ингибирующего фактора (ПИФ). Пролактин по механизму обратной связи стимулирует секрецию дофамина. На эту саморегулирующуюся систему могут влиять многие факторы внешней и внутренней среды, вызывающие высвобождение одного или нескольких пролактин-рилизинг-гормонов. Одним из внутренних стимулирующих факторов служит высокое содержание эстрогенов. В регуляции секреции пролактина участвуют и другие отделы мозга, действующие на нейроны, которые секретируют пролактин-рилизинг-гормон и дофамин, через лимбическую систему и средний мозг

Патофизиологические аспекты. Результаты опытов на животных позволяют предположить, что выделяемый гипоталамусом дофамин угнетает также клетки, секретирующие ЛГ-РГ, поскольку при активации дофаминергических клеток в гипоталамусе секреция ЛГ-РГ уменьшается. Соответственно и секреция ЛГ и ФСГ гипофизом падает ниже нормы (очевидно, за счет угнетения эпизодической секреции; с. 831), что приводит к нарушению менструального цикла. Такое состояние называется **лактогенной аменореей**. Достаточно хорошо этот механизм работает только у часто кормящих матерей; если младенец питается не только грудным молоком, то этот механизм не обеспечивает матери контрацептивной защиты.

Серьезным видом патологии является *гиперпролактинемическая аменорея*. Сравнительно часто у женщин спонтанно развивается *доброкачественная аденома гипофиза*, клетки которой секретируют большие количества пролактина. Как правило, эти клетки сохраняют чувствительность к дофамину, но, по-видимому, не находятся под гипоталамическим контролем, осуществляемым через воротные вены, поскольку снабжение их кровью происходит целиком через гипофизарные артерии. Высокая концентрация пролактина в крови нередко вызывает лактацию, которая у некормящих женщин называется *галактореей*. Посредством механизма обратной связи пролактин стимулирует дофаминергические нейроны гипоталамуса, и в норме этот эффект противодействует избыточной секреции пролактина. Но тот дофамин, который поступает из гипоталамуса в гипофиз, не достигает опухолевых клеток, поэтому их активность не подавляется. В то же время избыток дофамина угнетает дофаминергические нейроны, секретирующие ЛГ-РГ, что приводит к подавлению секреции ЛГ-РГ, нарушению циклической активности и развитию *аменореи*. Это нарушение легко снимается введением агонистов дофамина, которые через общую систему кровообращения могут достигать опухолевых клеток гипофиза, секретирующих пролактин, и подавлять их секреторную активность. После нормализации секреции пролактина всегда нормализуется и половой цикл.

Тоническое угнетение дофамином секреции пролактина имеет еще один важный фармакологический аспект. Многие *лекарства* (очень часто психотропного действия) *блокируют рецепторы дофамина*, образуя с ними неактивный комплекс, неспособный запускать те внутриклеточные механизмы, которые активируются комплексом рецептора с самим дофамином. Такие вещества называют *антагонистами дофамина*, поскольку они препятствуют его действию, конкурируя с ним за рецепторы. Именно такой эффект и требуется от этих препаратов, но одновременно он приводит и к повышению секреции пролактина, следствием чего могут быть галакторея и аменорея.

17.4. Система щитовидной железы

Образование и секреция тиреоидных гормонов

Регуляция синтеза гормонов. В 1969 г. две группы исследователей, руководимые Шалли [38] и Гьюллемином [20], одновременно и независимо одна от другой выделили из гипоталамуса соответственно свиней и овец трипептид, стимулирующий секрецию ТТГ гипофизом. Это был первый *рилизинг-гормон*, изученный химически и полученный синтетическим путем. Данный пептид образуется в нейронах гипоталамуса и высвобождается в воротную систему (рис. 17.13). Достигнув гипофизарных клеток, секретирующих ТТГ, этот *тиреотропин-рилизинг-гормон (ТТГ-РГ)* стимулирует его секрецию. В свою очередь ТТГ действует на щитовидную железу и стимулирует синтез и секрецию гормонов **тироксина** и **трийодтиронина.** По механизму *отрицательной обратной связи* тиреоидные гормоны влияют на гипоталамус и гипофиз, и, когда их концентрация в крови бывает максимальной, секреция ТТГ снижается до минимума. Напротив, низкая концентрация тиреоидных гормонов в крови обусловливает высокую скорость секреции ТТГ. Тот факт, что у животных с нарушенной в результате повреждения гипоталамуса секрецией ТТГ-РГ сохраняется достаточно хорошая регуляция уровня тиреоидных гормонов в крови, доказывает, что механизм отрицательной обратной связи действует главным образом на уровне гипофиза. Синтетический ТТГ-РГ может быть использован для диагностических целей, поскольку при введении он вызывает быстрое увеличение секреции ТТГ гипофизом. Удивительно, однако, что при этом он стимулирует также секрецию пролактина (с. 396).

Синтез и секреция тиреоидных гормонов. Чтобы происходил синтез тиреоидных гормонов, суточное потребление иода должно составлять около 150 мкг. Поступающий с пищей иод всасывается в кишечнике в кровь и поглощается из нее клетками щитовидной

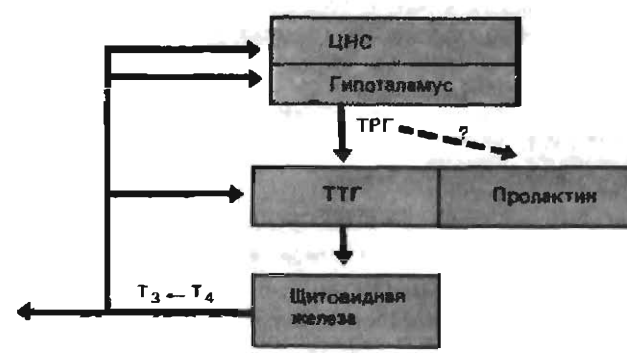


Рис. 17.13. Система гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. Нейроны гипоталамуса секретируют тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), который по воротной системе поступает в гипофиз, и стимулирует секрецию тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ индуцирует в щитовидной железе образование тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Действуя по механизму отрицательной обратной связи на гипофиз и, возможно, на гипоталамус, T_3 угнетает секрецию ТТГ. Пока неясно, может ли в физиологических условиях высвобождение гипоталамусом ТРГ стимулировать также секрецию пролактина

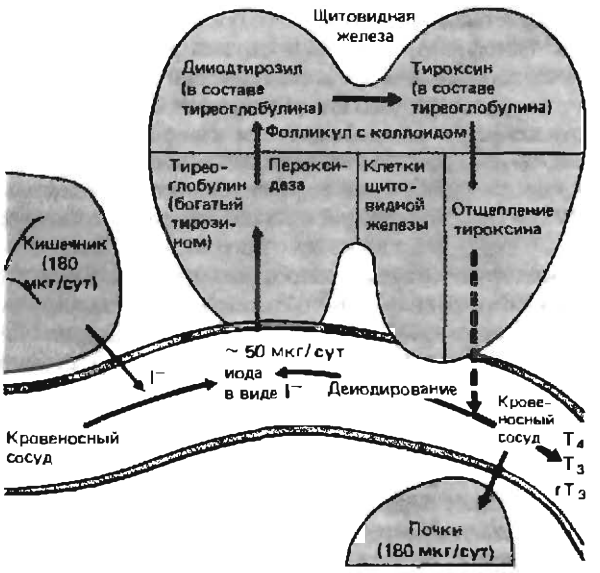


Рис. 17.14. Образование, хранение и высвобождение тиреоидных гормонов. Большая часть суточной потребности в иоде покрывается за счет всасывания его в кишечнике в виде ионов. Последние поглощаются из крови клетками щитовидной железы и окисляются пероксидазой до молекулярного иода. В щитовидной железе образуется тиреоглобулин, богатый остатками тирозина, с которыми и взаимодействуют молекулы иода. В результате конденсации двух молекул дииодтирозина, находящихся в составе тиреоглобулина, образуется тироксин, который остается связанным с тиреоглобулином и в таком виде поглощается из коллоида клетками щитовидной железы. В этих клетках тироксин отщепляется под действием ферментов от тиреоглобулина и выделяется в кровоток. На периферии тироксин подвергается деиодированию с образованием трииодтиронина - активного тиреоидного гормона; в самой щитовидной железе образуется лишь очень небольшая часть трииодтиронина. Некоторое количество иода, освобождающегося при деиодировании тироксина, поступает обратно в щитовидную железу, но большая часть его выводится почками

железы (рис. 17.14). Все описанные ниже процессы стимулируются ТТГ. Прежде всего следует отметить, что концентрация иода в клетках выше, чем в крови, поэтому он не может поступать в них путем диффузии, а должен активно переноситься с затратой энергии. В клетках щитовидной железы синтезируется высокомолекулярный белок – **тиреоглобулин**, содержащий множество *остатков тирозина*. Поступивший в клетку иод включается в 3-е и/или 5-е положения бензольного кольца тирозина, входящего в состав тиреоглобулина, с образованием моно- или дииодтирозила (рис. 17.14). В условиях in vitro иодирование может идти спонтанно, но в щитовидной железе иодид окисляется ферментом *пероксидазой* до активного атомарного иода, который и соединяется с тирозильными радикалами тиреоглобулина. Иодированные тирозильные радикалы конденсируются с образованием *тироксина* (тетрайодтиронина, T_4); при этом образуются также и небольшие количества *трииодтиронина* (T_3). В конечном счете T_3 и T_4 высвобождаются из клетки в составе молекулы тиреоглобулина и попадают в фолликулы щитовидной железы, представляющие собой пузырьки, образованные секреторными клетками. В фолликуле *тиреоидные гормоны хранятся* в составе *тиреоглобулина*, образующего гелеобразное вещество, называемое *коллоидом*.

Для выделения тиреоидных гормонов коллоид должен быть захвачен клетками железы, что осуществляется путем пиноцитоза. В клетках щитовидной железы тиреоглобулин расщепляется с образованием свободных молекул тироксина и трииодтиронина, которые диффундируют в кровь. В крови они связываются нековалентно с белками плазмы, и лишь небольшая часть их присутствует в крови в свободном виде. Среди белков плазмы, связывающих тиреоидные гормоны, наиболее важную роль играют *тироксин-связывающий глобулин (ТСГ)*, *тироксин-связывающий преальбумин* и ряд других альбуминов.

Весь тироксин, присутствующий в крови, секре-



Рис. 17.15. Структурные формулы тироксина (T_4), трииодтиронина (T_3) и ревертированного трииодтиронина (NT_3). Биологической активностью обладает только T_3. Щитовидная железа высвобождает значительно больше T_4 по сравнению с T_3, но T_4 превращается на периферии в T_3 в результате деиодирования по фенольному кольцу. При деиодировании в бензольном кольце образуется rT_3, не обладающий активностью

тирован щитовидной железой. В то же время ею секретируется лишь 10–12% присутствующего в крови трииодтиронина, а 80–90% его образуется на периферии в результате *деиодирования тироксина* (рис. 17.15); в трииодтиронин превращается около 25% всего тироксина. *Биологически активным гормоном* является *трииодтиронин*, а тироксин практически не обладает активностью. Наряду с нормальным T_3 в крови присутствует так называемый *ревертированный* T_3 (rT_3), лишенный биологической активности; он образуется в результате деиодирования в «неправильном» положении – не в фенольном кольце, а в кольце тирозина. Как и биологически активный трииодтиронин, rT_3 образуется в основном за пределами щитовидной железы.

Небольшие количества тироксина и трииодтиронина могут подвергаться в печени и почках деиодированию, и за счет этого процесса может покрываться небольшая часть (около 50 мкг) суточной потребности в иоде (рис. 17.14). В коллоиде щитовидной железы содержится достаточный запас тиреоидных гормонов, чтобы организм мог обходиться без снабжения иодом в течение нескольких месяцев, но при более длительном отсутствии иода в пище тиреоидные гормоны уже не могут вырабатываться в количествах, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма.

Функции тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны выполняют жизненно важные функции, поскольку *стимулируют метаболизм во всем организме*. Механизмы, лежащие в основе разнообразных эффектов тиреоидных гормонов, до конца не изучены [10, 11].

Трииодтиронин, вероятно, связывается с рецепторами в ядре клетки и воздействует на геном, вызывая усиление *транскрипции* и *трансляции* и *вследствие этого стимулируя* **синтез белка** во всех клетках тела. Кроме того, тиреоидные гормоны влияют, по-видимому, на *выход* из клеток Na^+ и *поступление* в них K^+. Наконец, они повышают активность многих ферментов, и прежде всего ферментов, участвующих в расщеплении углеводов, из-за чего при высоком уровне тиреоидных гормонов особенно возрастает **интенсивность метаболизма углеводов**.

Поскольку многие из указанных процессов протекают в *митохондриях*, при высоком уровне тиреоидных гормонов активность этих органелл сильно повышается и они увеличиваются в размерах. Повышение ферментативной активности под действием тиреоидных гормонов сопровождается возрастанием скорости энергетического обмена, поэтому существует прямая зависимость между *интенсивностью основного обмена* и концентрацией тиреоидных гормонов в крови.

У детей тиреоидные гормоны способствуют *физическому росту*. Особенно важен этот эффект для нормального *развития мозга* в *постнатальный* период. Пока плод находится в матке, недостаточность щитовидной железы для него не опасна, так как он получает достаточное количество тиреоидных гормонов от матери, но после рождения дефицит собственных тиреоидных гормонов становится фатальным для развития мозга (см. ниже).

Патофизиологические аспекты

Существует множество видов патологии, связанных с недостатком или избытком тиреоидных гормонов. Эти патологические состояния называются соответственно *гипо-* и *гипертиреозом*.

Гипотиреоз. Недостаточность щитовидной железы у взрослых характеризуется замедлением всех метаболических процессов. При этом наблюдаются также психические симптомы, выражающиеся в замедленной реакции на раздражители из окружающей среды и в типичном «утомленном» виде таких больных, обусловленном отчасти бледным цветом кожи. Этот синдром называется **микседемой**. У взрослых симптомы заболевания полностью снимаются при приеме тиреоидного гормона через рот, отсутствие же гормона в раннем детском возрасте приводит к сильной *задержке физического и умственного развития* (**кретинизму**). Кретины имеют маленький рост, поскольку в отсутствие тиреоидных гормонов ослаблено стимулирующее действие гормона роста на эпифизарный рост костей. Аппозиционный рост при этом нарушается в меньшей степени, поэтому кретины выглядят грузными и рыхлыми. При выраженном гипотиреозе у новорожденных необходима срочная заместительная гормонотерапия для предотвращения необратимого повреждения мозга. Недостаточность тиреоидных гормонов в зависимости от ее степени может привести к полному идиотизму, поэтому почти во всех цивилизованных странах определяют содержание тиреоидных гормонов в крови новорожденных («скрининг на гипотиреоз»). Тиреоидные гормоны могут вырабатываться в нормальных количествах только при достаточном содержании иода в пище. Существуют большие региональные различия в содержании иода в пище; как правило, оно бывает низким в горной местности и высоким в прибрежных районах. В некоторых районах с эндемическим дефицитом иода кретинизм и микседема встречаются довольно часто. В настоящее время развитие этих заболеваний может быть предотвращено с помощью соответствующей *иодной профилактики*, например добавления иода в виде NaI к столовой соли.

Гипертиреоз. Патологическая гиперсекреция тиреоидных гормонов – широкое распространенное явление. У таких больных повышен основной обмен, а также скорость синтеза и расщепления белков и жиров, при этом сами больные кажутся очень возбужденными. Гипертиреоз может сопровождаться зобовидным утолщением шеи (*зоб*, или струма), но часто увеличение бывает диффузным или имеет форму автономных «горячих» узлов. У многих больных развивается пучеглазие (*экзофтальм*). Патогенез этого явления неясен, хотя установлено присутствие в

крови больных вещества, называемого *экзофтальмическим фактором* и имеющего, возможно, гипофизарное происхождение [26]. Секреция тиреоидных гормонов может быть нормализована с помощью антитиреоидных препаратов.

Как избыток, так и недостаток тиреоидных гормонов сильно влияет практически на все клетки организма. Не удивительно поэтому, что при таких отклонениях нарушаются многие функции, не связанные непосредственно с действием тиреоидных гормонов. Это особенно важно учитывать при лечении половых расстройств у женщин и мужчин. Нередко причиной этих расстройств служит не нарушение гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, а недостаточная или избыточная активность щитовидной железы.

17.5. Система коры надпочечников

Кора надпочечников состоит из трех зон, различающихся по морфологическому строению: наружной *клубочковой зоны*, расположенной под ней *пучковой зоны* и самой внутренней *сетчатой зоны*. Эти зоны вырабатывают разные гормоны. В сетчатой зоне образуются в основном андрогены, а также глюкокортикоиды, в пучковой зоне – глюкокортикоиды, а в клубочковой – минералокортикоиды [1, 28].

Глюкокортикоиды

Регуляция секреции глюкокортикоидов. Определенные гипоталамические нейроны вырабатывают сравнительно крупный пептид (41 аминокислотный остаток), называемый *кортикотропин-рилизинг-гормоном* (*КРГ*). Этот нейропептид поступает по воротной системе сосудов в переднюю долю гипофиза и стимулирует здесь секрецию *АКТГ*. Последний выделяется в кровь, достигает коры надпочечников и стимулирует образование в ее клетках *глюкокортикоидов*. Подробное описание химического строения стероидных гормонов можно найти в учебниках биохимии. У человека наиболее важным глюкокортикоидом является **кортизол**. Он выполняет в организме множество функций (с. 401), в том числе угнетает секреторную активность гипофиза и гипоталамуса, действуя по принципу отрицательной обратной связи и замыкая таким образом цепь регуляции, относящуюся к секреции КРГ и АКТГ [28]. Схема этой системы регуляции приведена на рис. 17.16.

Клетки, секретирующие проопиомеланокортин. Раньше считали, что клетки, секретирующие АКТГ, вырабатывают только этот гормон. Но теперь пора отказаться от такого упрощенного представления. В связи с этим мы предлагаем концепцию, имеющую важное значение для понимания природы пептидных и белковых гормонов [4, 18, 22, 24]. Как уже

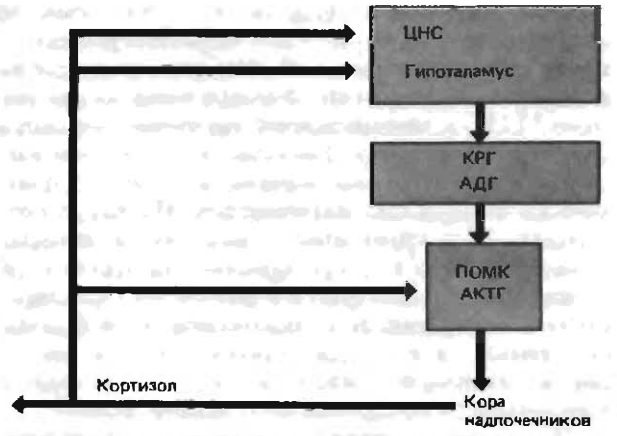


Рис. 17.16. Система гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников. Выделяемый гипоталамическими нейронами кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) поступает по воротной системе в гипофиз и стимулирует секрецию АКТГ. Последний индуцирует в надпочечниках синтез и секрецию кортизола, который по механизму отрицательной обратной связи угнетает секреторную активность гипофиза и гипоталамуса. Равновесие этой системы может быть легко нарушено под действием факторов окружающей среды, особенно стрессовых факторов. Пока неясно, выступает ли в качестве дополнительного КРГ антидиуретический гормон (АДГ) в физиологических условиях. Из экстрагипоталамических структур, в частности из среднего мозга и лимбической системы, информация об эмоциях, болевых ощущениях и т. п. может передаваться в гипоталамус и затем в клетки, секретирующие АКТГ

отмечалось, пептидные гормоны не синтезируются в биологически активной форме, а выщепляются из более крупных молекул-предшественников. Недавно была установлена аминокислотная последовательность предшественника АКТГ [18]. Помимо 39 аминокислотных остатков, составляющих АКТГ, эта молекула содержит аминокислотные последовательности эндогенного опиоидного пептида *бета-эндорфина* и альфа-меланоцит-стимулирующего гормона (α-МСГ). Таким образом, клетки, генетически запрограммированные на синтез этого предшественника, следует называть не АКТГ-синтезирующими (АКТГ-клетки), а *проопиомеланокортин-синтезирующими клетками (ПОМК-клетки)*. В этих клетках из одного высокомолекулярного предшественника образуются три вещества – бета-эндорфин, альфа-МСГ и АКТГ. Иными словами, классические АКТГ-клетки передней доли гипофиза – это на самом деле клетки, вырабатывающие проопиомеланокортин – ПОМК-клетки. Насколько известно в настоящее время, наиболее важным продуктом секреции этих клеток является АКТГ. Хотя наряду с ним эти клетки вырабатывают и секретируют бета-эндорфин и альфа-МСГ; последние, вероятно, не играют существенной роли в качестве

гормонов. Известно, правда, заболевание, при котором наблюдается повышенная секреция альфа-МСГ. При этом заболевании надпочечники секретируют очень мало кортизола и альдостерона. В связи с этим гипофиз выделяет в повышенных количествах АКТГ, а поскольку одновременно высвобождаются равные количества альфа-МСГ, содержание последнего в крови резко возрастает, что приводит к повышенной пигментации кожи. Однако основные симптомы этого заболевания, называемого *аддисоновой болезнью*, связаны с недостаточным образованием минералокортикоидов.

Недавно было показано, что ПОМК-клетки имеются не только в передней, но и в промежуточной доле гипофиза, а также в гипоталамусе, вегетативной нервной системе, мозговом слое надпочечников и гонадах. Вероятно, в этих случаях фрагмент, соответствующий АКТГ, не играет решающей роли. Клетки, найденные в гипоталамусе, называют также бета-эндорфинергическими, поскольку главный продукт их секреции и носитель информации – бета-эндорфин. Эти клетки посылают длинные аксоны с ветвящимися коллатералями в различные отделы мозга и имеют какое-то отношение к развитию стресса и болевым ощущениям. Доказано, что они участвуют в регуляции секреции гипофизарных гормонов и, возможно, в развитии аменореи, вызываемой стрессом. Однако истинные функции этих бета-эндорфинергических нейронов не установлены. Ничего пока неизвестно и о роли пептидов, образующихся из проопиомеланокортина в промежуточной доле гипофиза, вегетативной нервной системе и гонадах.

Колебания уровня кортизола. АКТГ – это тропный гормон, стимулирующий в клетках коры надпочечников синтез и секрецию кортизола. В течение суток концентрация кортизола в крови подвергается существенным колебаниям, подчиняясь *циркадианному* (суточному) *ритму*. В утренние часы концентрация кортизола в крови значительно выше, чем в вечерние (рис. 17.17), причем колебания зависят не от режима сна, а от времени суток. Исследования, проведенные на людях, у которых меняется режим сна (например, работающих посменно), показали, что циркадианный ритм приспосабливается к таким изменениям крайне медленно. Отсюда следует, что высокий уровень кортизола в утренние часы является физиологичным, а сохранение его после полудня или в вечерние часы может указывать на патологию.

У всех людей надпочечники выделяют кортизол *эпизодически*, поскольку секреция АКТГ тоже имеет эпизодический характер. Как видно из нижней части графика на рис. 17.17, основные суточные колебания уровня кортизола в крови связаны с большей частотой эпизодов секреции в ночные и ранние утренние часы [11]. Случайные выбросы АКТГ после полудня и в ранние вечерние часы могут вызывать временное повышение концентрации кортизола в крови. В клинике представление об эпизодическом характере секреции АКТГ имеет важное значение для дифференциальной диагностики гиперкортицизма (синдрома Кушинга[1]; с. 403).

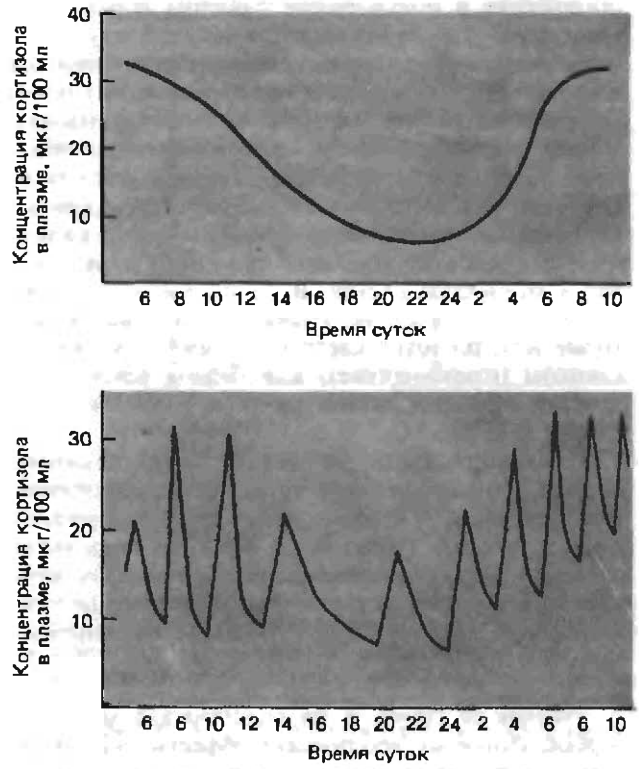


Рис. 17.17. *Внизу*: эпизодический характер секреции кортизола клетками коры надпочечников. В ранние утренние часы число эпизодов и интенсивность секреции кортизола значительно выше, чем в другое время суток. *Вверху*: изменение концентрации кортизола в плазме в течение суток (в среднем для большой популяции). Максимальная концентрация наблюдается в ранние утренние часы, минимальная – в поздние вечерние часы. Эпизодический характер секреции кортизола определяется эпизодичностью секреции АКТГ

Влияние глюкокортикоидов на обмен веществ. Свое название глюкокортикоиды получили по их наиболее важному метаболическому эффекту – стимуляции *глюконеогенеза в печени*. Под влиянием высокого уровня кортизола в крови аминокислоты метаболизируются с образованием глюкозы. Поскольку высвобождение аминокислот в организме происходит в результате расщепления мышечных белков, в целом этот процесс рассматривают как проявление *катаболического действия кортизола на белки*. Кроме того, глюкокортикоиды подавляют

[1] В отечественной литературе этот синдром называется болезнью Иценко – Кушинга. – *Прим. перев.*

поглощение и *использование* глюкозы всеми клетками тела, т.е. противодействуют эффекту инсулина, вызывая повышение концентрации глюкозы в крови (поэтому повышенное образование глюкокортикоидов может служить причиной диабета). Наряду с катаболическим глюкокортикоиды обладают выраженным *антианаболическим действием*. Особенно сильно снижается под действием глюкокортикоидов синтез *мышечных белков*, поскольку глюкокортикоиды угнетают транспорт аминокислот в мышечные клетки. В то же время в печени кортизол усиливает поглощение аминокислот, которые используются клетками печени для синтеза глюкозы (глюконеогенез) или белков печени (подробное описание можно найти в учебниках биохимии) [6].

Глюкокортикоиды участвуют также в *обмене липидов*. Под их влиянием происходит расщепление триглицеридов, и в крови повышается содержание жирных кислот. Поглощение глюкозы жировыми клетками под действием глюкокортикоидов снижается; в результате в них образуется меньше триглицеридов, что приводит к уменьшению жировых запасов тела.

Реакция на стресс. В физиологических условиях перечисленные метаболические эффекты глюкокортикоидов сбалансированы. В случае необходимости они быстро обеспечивают снабжение организма энергетическим материалом. Эта роль глюкокортикоидов имеет жизненно важное значение, поэтому в острых *стрессовых ситуациях* гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система активируется в первую очередь. При остром стрессе **уровень кортизола** в крови быстро **повышается**, но при повторном или длительном воздействии одного и того же стресс-фактора реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы постепенно затухает (*привыкание*).

Другая важная функция кортизола при стрессе состоит в том, что он играет *пермиссивную роль в действии катехоламинов на гладкую мускулатуру сосудов*. При стрессе из мозгового вещества надпочечников выделяются адреналин и норадреналин, которые вызывают сокращения гладкой мускулатуры кровеносных сосудов в скелетных мышцах. Вследствие этого происходит перераспределение кровотока, обеспечивающее повышенное поступление в мышцы крови, насыщенной кислородом и питательными веществами, когда нужны силы для борьбы или бегства. Это действие катехоламинов проявляется только в присутствии кортизола. Таким образом, кортизол, не влияющий как таковой на скелетные мышцы, позволяет действовать катехоламинам, поэтому его **действие** и называют **пермиссивным**, т.е. разрешающим.

По химическому строению глюкокортикоиды близки к минералокортикоидам, поэтому они всегда оказывают слабое вторичное действие и в качестве минералокортикоидов (с. 404).

Фармакологические аспекты. Поскольку вещества, обладающие глюкокортикоидным действием, широко применяются в настоящее время в качестве лекарственных препаратов, необходимо знать физиологическую и фармакологическую основы их действия. При избыточном образовании глюкокортикоидов в организме или при введении их в большом количестве описанные выше эффекты проявляются в усиленной форме. Расщепление белков может привести к *мышечной дистрофии*, а разрушение *белкового матрикса костей* – к патологическому состоянию, называемому *остеопорозом*. Из-за связанного с этим усиления образования глюкозы ее концентрация в крови возрастает, и в результате она превращается в печени в гликоген. Однако этот процесс протекает оптимально только в присутствии достаточного количества инсулина (с. 405), а секреция последнего легко подавляется глюкокортикоидами. Таким образом, вследствие высокого уровня глюкокортикоидов в организме развивается *преддиабетическое состояние*.

Противовоспалительное действие. При повышенном содержании в крови глюкокортикоиды вызывают наряду с возможными нарушениями обмена некоторые характерные эффекты. В частности, все глюкокортикоиды *подавляют развитие воспалительных процессов*, действуя при этом несколькими путями. Любой воспалительный процесс характеризуется тремя симптомами (кратко их называют покраснение, опухание, боль): 1) покраснением, вызванным повышенным притоком крови к воспаленному участку; 2) отеком, связанным с увеличением проницаемости капилляров в воспаленном участке и поступлением жидкости в межклеточное пространство; 3) болевыми ощущениями, вызываемыми раздражением тканей вследствие первых двух процессов. Все эти три симптома устраняются под действием глюкокортикоидов.

Вместе с тем глюкокортикоиды *угнетают образование антител*, что приводит к нарушению защитной реакции организма против инфекции. При кратковременном стрессе этот эффект незначителен, но при длительном сохранении высокого уровня кортизола становится весьма заметным. Это действие глюкокортикоидов используется в клинике для подавления аллергических реакций организма и предотвращения иммунного отторжения трансплантатов. Разнообразием перечисленных эффектов глюкокортикоидов и объясняется то, что лекарственные препараты, обладающие глюкокортикоидным действием, широко применяются в медицине. При назначении таких препаратов врач должен учитывать, что, подавляя воспалительные процессы, они могут одновременно ослаблять защитные иммунные реакции организма. Поскольку глюкокортикоиды лишь «снимают» симптомы заболевания и не обладают бактерицидным действием, при

их использовании бактериальная инфекция может быть замаскирована, не становясь менее опасной. В связи с этим больной, получающий глюкокортикоиды, должен находиться под постоянным наблюдением. Другим нежелательным побочным действием глюкокортикоидов является торможение образования рубца при заживлении язвы желудка или других внутренних повреждений тканей. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют секрецию соляной кислоты и поэтому противопоказаны больным с язвой желудка.

Патофизиологические аспекты. Из всего вышесказанного следует, что избыток или недостаток глюкокортикоидов нарушает гомеостаз. Избыток кортизола может быть связан с повышенным образованием КРГ и вызванной этим постоянной стимуляцией выделения АКТГ гипофизом. Кроме того, из гипофизарных клеток, секретирующих АКТГ, могут развиваться доброкачественные опухоли, автономно секретирующие большие количества АКТГ. Патологическая гиперсекреция кортизола надпочечниками вызывает развитие **болезни Кушинга**, сопровождающейся гиперплазией обоих надпочечников. Такие же симптомы возникают при развитии опухолей (доброкачественных или злокачественных) самих надпочечников, приводящем к образованию избыточных количеств кортизола; в этих случаях гиперкортицизма применяют термин **синдром Кушинга**. Дифференциальная диагностика болезни и синдрома Кушинга основана на анализе механизма гиперпродукции кортизола (см. рис. 17.16). При наличии опухоли надпочечников, продуцирующей кортизол, секреция КРГ и АКТГ почти полностью подавлена и уровень АКТГ в крови крайне низок. Если же причиной заболевания служит гиперсекреция КРГ или АКТГ, содержание АКТГ в крови обычно повышено. Путем определения концентрации АКТГ в крови можно установить, где локализовано нарушение – на уровне центральной нервной системы и гипофиза или на уровне надпочечников. Изредка встречаются случаи эктопической секреции АКТГ (т.е. секреции за пределами гипофиза) злокачественными опухолями, например карциномой легких.

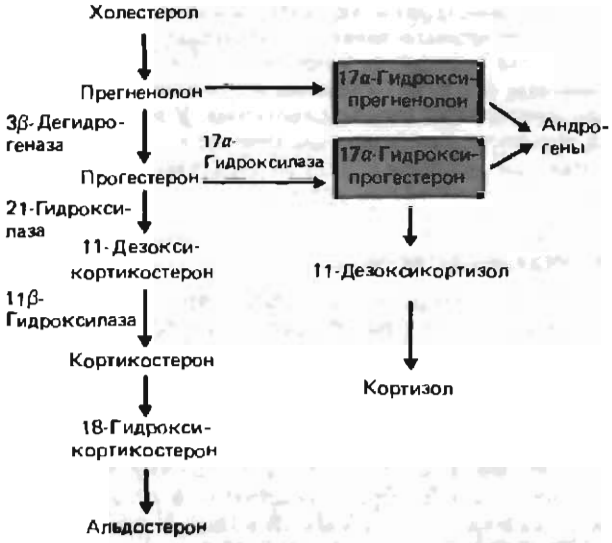


Рис. 17.18. Образование кортикостероидов из холестерола. Общим предшественником всех кортикостероидов служит прегненолон. АКТГ стимулирует образование кортизола, а ангиотензин II – альдостерона. Клиницистам следует знать основные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, поскольку с недостаточностью некоторых из этих ферментов связаны определенные синдромы

Андрогены надпочечников

В течение всей жизни человека в *сетчатой зоне* коры надпочечников вырабатываются довольно большие количества *андрогенов* [1, 9, 11, 39] (пути синтеза показаны на рис. 17.18). Существует несколько видов этих C_{19}-стероидов. Наибольшей физиологической активностью среди андрогенов обладает тестостерон, однако в коре надпочечников он образуется в незначительном количестве. В большом количестве образуются в сетчатой зоне коры надпочечников C_{19}-стероиды, обладающие меньшей андрогенной активностью, чем тестостерон. Наиболее важен среди андрогенов надпочечников *дегидроэпиандростерон*. У женщин этот андроген выделяется надпочечниками в физиологических условиях, однако при некоторых патологических состояниях его в значительных количествах секретируют яичники. У мужчин 2/3 всего количества андрогенов секретируют семенники и только 1/3 – надпочечники. Высокая концентрация АКТГ стимулирует синтез и секрецию не только глюкокортикоидов (и в меньшей степени минералокортикоидов), но и андрогенов.

Патофизиологические аспекты. Описанное выше действие АКТГ играет центральную роль в развитии **адреногенитального синдрома** (называемого также **врожденной гиперплазией надпочечников**). При этом заболевании *образование кортизола* частично или полностью *блокировано* из-за ферментной недостаточности. На гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему данный дефект оказывает такое же влияние, как адреналэктомия, т.е. при нем *отсутствует отрицательная обратная связь, осуществляемая в нормальных условиях кортизолом*. Гипоталамус секретирует поэтому больше КРГ, что приводит к повышенной секреции АКТГ гипофизом. В связи с ферментной недостаточностью надпочечник не может вырабатывать достаточное количество кортизола, но секретирует в избытке другие стероиды, в том числе андрогены. *Избыток андрогенов* может вызвать вирилизацию плода, имеющего женский генотип, и развитие у него мужского фенотипа. Адреногенитальный синдром может быть выражен в разной степени, и в некоторых случаях имеет место не только вирилизация, но и потеря солей, связанная с низкой секрецией альдостерона. Иногда ферментная недостаточность сказывается в более позднем возрасте, и симптомы заболевания проявляются только в период полового созревания или вскоре после его завершения (*поздний адреногенитальный синдром*).

Известны случаи, когда по неизвестным причинам кора надпочечников начинает секретировать повышенные количества андрогенов (чаще всего дегидроэпиандростерона) при отсутствии признаков недостаточности ферментов, участвующих в синтезе кортизола. У женщин в таких случаях часто развиваются обволосение по мужскому типу (гирсутизм) и другие симптомы вирилизации (увеличение клитора, облысение, себорея и др.).

Минералокортикоиды

Минералокортикоиды синтезируются в надпочечниках главным образом в клубочковой зоне. Наиболее важный представитель этой группы – *альдостерон* (пути биосинтеза альдостерона показаны на рис. 17.18).

Действие альдостерона. Минералокортикоиды, в частности альдостерон, участвуют в *регуляции обмена электролитов и водного баланса.* Альдостерон повышает *реабсорбцию натрия* в почечных канальцах, связанную с реабсорбцией воды путем осмоса. Одновременно альдостерон способствует *выделению калия и протонов.* Аналогичное действие он оказывает на транспорт ионов и воды в кишечнике, а также в слюнных и потовых железах.

Механизмы регуляции. Регуляция синтеза и секреции альдостерона происходит несколькими путями. Во-первых, секреция альдостерона усиливается при *недостатке натрия* и *повышенном содержании калия* в крови. Во-вторых, *если снижение концентрации натрия* в крови сопровождает уменьшение почечного кровотока (например, при сильной кровопотере), эпителиальные клетки афферентных сосудов почек выделяют *ренин* (с. 537 и 797). Ренин – это протеаза, под действием которой из ангиотензиногена (α_2-глобулина, образующегося в печени) образуется *ангиотензин I.* Под действием пептидазы, присутствующей в крови и в легких и называемой превращающим ферментом, декапептид ангиотензин I превращается в активный октапептид *ангиотензин II*, который в результате отщепления дополнительных аминокислотных остатков может превращаться в ангиотензин III. Ангиотензин II обладает двумя активностями – вызывает сужение сосудов (с. 538) и стимулирует секрецию альдостерона. Альдостерон способствует реабсорбции натрия в дистальных канальцах и в собирательных трубочках почек, увеличивая, следовательно, задержку воды в почках (с. 797). Таким путем *система ренин–ангиотензин* участвует в регуляции равновесия натрия, объема внеклеточной жидкости и кровяного давления.

Почечно-адреналовая система регуляции получает сигналы от многих *систем*, лежащих *за пределами почек и надпочечников.* Так, например, секрецию альдостерона может стимулировать АКТГ. Однако этот механизм вызывает лишь кратковременную активацию клеток клубочковой зоны, и при повторных воздействиях АКТГ ответ постепенно ослабевает. Подобное угасание ответа на воздействие химических веществ – это довольно распространенное биологическое явление, обычно называемое *тахифилаксией.* Оно может быть связано с десенситизацией рецепторов, отсутствием свободных рецепторов или уменьшением их числа.

Давно известно, что электрическое раздражение нервов, подходящих к почкам, тоже вызывает высвобождение ренина и что этот эффект подавляется β-адреноблокаторами. Можно предположить, что симпатическая норадренергическая иннервация почек обеспечивает *тонкую регуляцию* секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом. Многие прямые или опосредованные воздействия на секрецию ренина могут осуществляться непосредственно за счет иннервации, а также, возможно, за счет выделения катехоламинов и пептидов мозговым слоем надпочечников [29]. Так, например, секрецию ренина может вызывать раздражение барорецепторов, расположенных в каротидном синусе, а также другие внутренние или внешние факторы, стимулирующие симпатическую нервную систему. (Более подробное описание системы ренин – ангиотензин – альдостерон см. на с. 537 и 797.)

Краткая характеристика стероидных гормонов

Структура и синтез. Стероидные гормоны представляют собой соединения *липидной* природы. Они образуются в цепи реакций, включающих последовательное присоединение молекул исходного субстрата – ацетил-КоА. Общим предшественником всех стероидов является *холестерол.* Под действием ферментной системы десмолазы боковая цепь холестерола расщепляется между 21-м и 22-м углеродными атомами, и образуются стероиды, содержащие 21 атом углерода (рис. 17.18; структурные формулы см. в учебниках биохимии). В результате отщепления боковой цепи холестерола образуется общий для всех стероидных гормонов предшественник – *прегненолон*, обладающий слабым *прогестагенным* действием, т. е. действующий подобно прогестерону (с. 828). Прегненолон является лишь промежуточным продуктом биосинтеза стероидов и в крови практически не обнаруживается. В яичниках он превращается в прогестерон. Значительные количества прогестерона секретируют клетки желтого тела и плаценты (с. 836), однако этот гормон может синтезироваться и в других клетках в качестве промежуточного продукта *биосинтеза андрогенов и эстрогенов.* Синтез эстрогенов включает обязательное образование андрогенов в качестве промежуточных продуктов. В коре надпочечников прегненолон превращается в другие стероиды –

глюкокортикоиды, *минералокортикоиды* и андрогены. Все андрогены являются C_{19}-стероидами независимо от того, где они вырабатываются – в надпочечниках, семенниках или яичниках. Образуются андрогены из C_{21}-стероидов в результате отщепления двууглеродной боковой цепи от 17-го углеродного атома. Эстрогены синтезируются из некоторых C_{19}-стероидов (в яичниках и в меньшей степени в семенниках) путем *ароматизации кольца А* и отщепления одной CH_3-группы. На рис. 17.18 и 23.1 указаны ферменты, участвующие в синтезе стероидов. Дефектность по некоторым из этих ферментов играет определенную роль в развитии заболеваний, рассматриваемых на с. 403.

Высвобождение, транспорт и распад. *Секрецию стероидных гормонов* регулируют другие гормоны. *АКТГ* стимулирует синтез и выделение *кортизола* корой надпочечников и в определенной степени влияет на синтез и секрецию андрогенов. *Ангиотензин II* стимулирует образование и высвобождение *альдостерона* корой надпочечников. *ФСГ* и *ЛГ* повышают уровень синтеза эстрогенов и прогестерона в гранулезных клетках или лютеальных клетках яичников (с. 828). ЛГ стимулирует также образование тестостерона в *интерстициальных клетках семенников* (с. 825). Пока неясно, стимулирует ли ФСГ одновременно со сперматогенезом ароматизацию тестостерона и превращение его в эстрогены.

Как и все липиды, стероиды плохо растворимы в воде, поэтому в крови они связаны нековалентно с *белками плазмы* [40]. Лишь незначительная часть стероидов находится в крови в свободном виде, но именно эта свободная фракция и обладает биологической активностью. Некоторые стероиды превращаются в активные соединения, только поступив в клетки-мишени. Так, например, тестостерон сам по себе не обладает активностью в таких кожных структурах, как сальные железы или волосяные фолликулы, но приобретает ее после превращения в клетках этих структур в *5-α-дигидротестостерон*. В то же время сигнал по принципу обратной связи в центральную нервную систему обеспечивается самим тестостероном. Здесь он связывается преимущественно с рецепторами тестостерона, но некоторые его эффекты, очевидно, осуществляются только после его ароматизации с образованием эстрогена. В центральной нервной системе и самцов, и самок имеются ферменты (ароматазы), способные ароматизировать тестостерон [32]. Основная часть молекул стероидных гормонов, присутствующих в крови, так никогда и не взаимодействует с клетками-мишенями и в конечном счете инактивируется в результате превращения в глюкуронид. В такой форме гормоны хорошо растворимы в воде и могут выводиться почками.

17.6. Гормоны поджелудочной железы

Гормоны, участвующие в поддержании постоянного уровня сахара в крови, – *инсулин*, *глюкагон* и *соматостатин* – секретируются *островками Лангерганса* в поджелудочной железе. Эти структуры представляют собой скопления эндокринных клеток, так называемых альфа-, бета- и дельта-клеток, разбросанных в виде групп по несколько тысяч клеток среди экзокринной ткани, составляющей основную массу поджелудочной железы. Около 60% островковых клеток приходится на бета-клетки, вырабатывающие инсулин, 25% – на альфа-клетки, секретирующие глюкагон, и остальные 15% – на дельта-клетки, выделяющие соматостатин. Регуляторные эффекты, определяющие секрецию перечисленных гормонов и зависящие от питательных веществ и паракринных влияний, схематически изображены на рис. 17.19. Для нормального функционирования островковых клеток необходим нормальный уровень тиреоидных и половых гормонов, а также кортикостероидов.

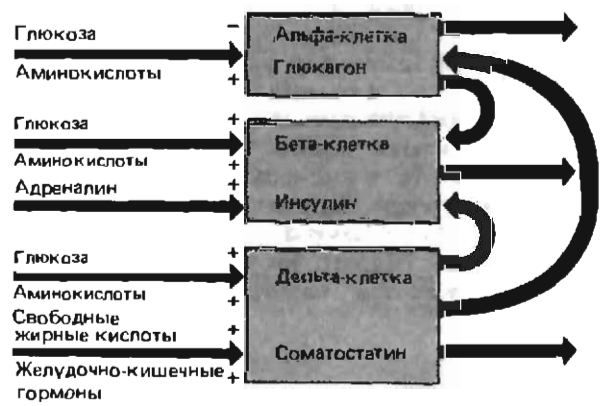


Рис. 17.19. Регуляция активности островковых клеток. Продуктами секреции клеток островков Лангерганса являются глюкагон, инсулин и соматостатин, секретируемые альфа-, бета- и дельта-клетками соответственно. Секреция инсулина стимулируется высокой концентрацией в крови глюкозы и аминокислот и угнетается адреналином. Секреторная активность альфа-клеток, вырабатывающих глюкагон, подавляется высокой концентрацией глюкозы в крови и стимулируется ее падением; аминокислоты оказывают противоположное действие. Секретируемый альфа-клетками глюкагон, действуя паракринным путем, угнетает секрецию инсулина бета-клетками. Секреция соматостатина дельта-клетками стимулируется высоким уровнем глюкозы, аминокислот и жирных кислот, а также гормонами желудочно-кишечного тракта. Паракринным путем соматостатин угнетает секрецию инсулина бета-клетками

Инсулин

Химическое строение и действие на уровень сахара в крови. Инсулин, образующийся в бета-клетках поджелудочной железы, представляет собой полипептид, состоящий из двух пептидных цепей. *А-цепь*, состоящая из 21 аминокислотного остатка, соединена дисульфидным мостиком с *В-цепью*, состоящей из 30 аминокислотных остатков. Инсулины животных разных видов лишь слегка различаются по аминокислотной последовательности и обладают одинаковым биологическим действием.

Суммарный результат *различных метаболических эффектов* инсулина сводится к *понижению концентрации глюкозы* в крови, составляющей в норме 0,8–1,0 г/л. При повышении уровня сахара в крови после приема углеводов происходит выброс инсулина. Под влиянием инсулина увеличивается поглощение глюкозы почти всеми клетками тела, и ее концентрация в крови опять снижается (рис. 17.20).

Действие на обмен глюкозы в печени. Печень – это один из наиболее важных *органов тела, запасающих глюкозу*. Глюкоза может свободно диффундировать в клетки печени и выходить из них, когда ее содержание в крови снижается. В клетках печени глюкоза под влиянием инсулина превращается в гликоген, и ее содержание в крови снижается. Один из главных биохимических эффектов инсулина состоит в активации фермента *глюкокиназы*, катализирующей фосфорилирование глюкозы, которая поступает в клетки печени. Инсулин активирует и другие ферменты, в том числе фосфофруктокиназу и гликогенсинтетазу, катализирующую полимеризацию фосфорилированной глюкозы с образованием гликогена. Наконец, инсулин *ингибирует ферменты, расщепляющие гликоген* (фосфорилазы), благодаря чему высокий уровень инсулина способствует консервации гликогена. За счет быстрого синтеза гликогена и подавления гликогенолиза концентрация глюкозы в крови, повышающаяся после приема пищи, быстро возвращается к нормальному уровню. В результате удаляется основной стимул секреции инсулина, и содержание последнего в крови также нормализуется.



Рис. 17.20. Зависимость концентрации инсулина в крови от содержания в ней глюкозы. При нормальной концентрации глюкозы (около 100 мг/100 мл) инсулин в плазме практически не определяется, но при повышении уровня сахара в крови в физиологических условиях концентрация инсулина резко возрастает

Когда организму требуется энергия в промежутках между приемами пищи, гликоген опять превращается в глюкозу. Концентрация инсулина в крови в этот период очень мала, поэтому фосфорилаза находится в активном состоянии и превращает гликоген в глюкозофосфат, который дефосфорилируется глюкозофосфатазой. Образующаяся при этом глюкоза может свободно выходить из клетки путем диффузии. Таким образом поддерживается постоянный уровень глюкозы в крови между приемами пищи. При нормальном питании около 60% глюкозы, потребляемой человеком с пищей, временно запасается в печени, с тем чтобы затем быстро высвобождаться за счет расщепления гликогена [3, 5, 6, 11].

Действие на обмен глюкозы в мышечных клетках. При низком содержании инсулина в крови мышечные клетки в норме непроницаемы для глюкозы и всю необходимую энергию получают за счет окисления жирных кислот. *Увеличение концентрации инсулина*, вызванное повышением уровня глюкозы в крови после приема пищи, делает мышечные клетки *проницаемыми для глюкозы*, которая используется затем в качестве источника энергии. Однако при очень высокой мышечной активности мембраны клеток становятся проницаемыми для глюкозы и в отсутствие инсулина. В этом случае потребность работающей мышцы в глюкозе как энергетическом субстрате удовлетворяется даже при базальном уровне инсулина. Детально этот механизм еще не изучен. Когда мышца находится в неактивном состоянии, в ней сразу после приема пищи, т. е. при высоких концентрациях инсулина и глюкозы, тоже образуется и сохраняется небольшое количество *гликогена*. При острой необходимости этот гликоген опять превращается в глюкозу, которая используется мышечными клетками (с. 84 и 698). Как правило, глюкоза не выделяется обратно в кровь и не играет никакой роли в регуляции уровня сахара в крови после приема пищи.

Связываясь с рецептором на поверхности мышечных клеток, инсулин активирует *механизм транспорта глюкозы* через мембрану. Пока неизвестно, служит ли белком-переносчиком сам инсулин-рецепторный комплекс или он активирует другую транспортную систему.

Обмен глюкозы в нервных клетках. Клетки центральной нервной системы свою довольно высокую потребность в энергии *почти целиком покрывают за счет глюкозы*, причем ее потребление *не зависит от инсулина*. Он не влияет на проницаемость мембран для глюкозы и не активирует ферментные системы этих клеток. Тот факт, что центральная нервная система получает необходимую ей энергию только за счет окисления глюкозы, позволяет понять, почему снижение концентрации последней в крови ниже критического уровня (0,5–0,2 г/л) может привести к *гипогликемическому шоку* с помутнением сознания или даже комой. Большинство других клеток тела отвечает на инсулин подобно мышечным клеткам.

Действие на жировой обмен. Печень может запасать под действием инсулина лишь ограниченное количество гликогена. Излишки поступившей в печень глюкозы подвергаются фосфорилированию и таким путем удерживаются в клетке, но затем превращаются не в гликоген, а в жир. Это *превращение в жир* также является результатом прямого действия инсулина, а образующиеся при этом жирные кислоты транспортируются кровью в жировую ткань, где они поглощаются клетками, в которых и хранятся. В крови жиры находятся в составе *липопротеинов*, играющих важную роль в развитии атеросклероза и связанного с ним риска эмболии и инфаркта.

Действие инсулина на клетки *жировой ткани* в принципе сходно с его действием на клетки печени, однако в печени образование жирных кислот идет более интенсивно, поэтому они переносятся из нее в жировую ткань описанным выше путем. В клетках жирные кислоты *хранятся в форме триглицеридов*. Еще одно очень важное воздействие инсулина на жировые клетки состоит в обеспечении их глицеролом, необходимым для синтеза триглиперидов. Каждая молекула глицерола может этерифицироваться тремя молекулами жирных кислот.

Описанное выше влияние инсулина на жировой обмен обратимо, и при низкой его концентрации триглицериды опять расщепляются на глицерол и свободные жирные кислоты. Связано это с тем, что *инсулин ингибирует чувствительную к гормонам липазу* и при снижении его концентрации липолиз активируется. Свободные жирные кислоты, образующиеся при гидролизе триглицеридов, поступают одновременно с глицеролом в кровь и используются в качестве источника энергии в других тканях. Окисление *свободных жирных кислот* возможно во всех клетках тела, кроме нервных. Большая часть жирных кислот, освобождающихся при недостатке инсулина из жировых депо, опять поглощается печенью. Клетки печени способны синтезировать триглицериды даже в отсутствие инсулина, поэтому при его недостатке освобождающиеся из депо жирные кислоты накапливаются в печени в виде триглицеридов. Именно по этой причине у больных с дефицитом инсулина, т. е. при сахарном диабете, несмотря на общее похудание, развивается ожирение печени.

Высокое содержание в печени жирных кислот приводит к образованию активированной уксусной кислоты (*ацетил-КоА*). Поскольку печень не может использовать весь ацетил-КоА в качестве источника энергии, он превращается в *ацетоуксусную кислоту*, которая выделяется в кровь. При достаточно высокой концентрации инсулина периферические клетки способны превращать ацетоуксусную кислоту опять в ацетил-КоА, который служит им источником энергии. Но в отсутствие инсулина этого превращения не происходит, и некоторая часть ацетоуксусной кислоты превращается в β-гидроксимасляную кислоту и ацетон. Эти три метаболита называются кетоновыми телами, а возникающее при этом нарушение обмена – *кетозом*. Вследствие кетоза у больного в состоянии диабетической комы выдыхаемый воздух пахнет ацетоном, а анализ крови выявляет метаболический ацидоз.

Действие на белковый обмен. Получаемые с пищей белки расщепляются до аминокислот, которые служат затем субстратом для синтеза собственных белков тела. Этот процесс протекает оптимально только при условии действия инсулина. *Инсулин обеспечивает активный транспорт* в клетки многих, хотя и не всех, аминокислот. Сходным действием обладает *гормон роста*, но он активирует поглощение других групп аминокислот. Повышение концентрации аминокислот в клетках после приема пищи приводит к стимуляции синтеза белка на рибосомах. Инсулин *стимулирует синтез белка* и косвенным путем, повышая скорость транскрипции ДНК в ядре и тем самым образование РНК. В сумме все эти *эффекты инсулина способствуют синтезу белка*. Соответственно отсутствие инсулина дает противоположный эффект и приводит к истощению белковых ресурсов организма. В этом случае аминокислоты используются либо непосредственно в качестве энергетического субстрата, либо в процессе глюконеогенеза. Поскольку для синтеза белка инсулин имеет почти такое же важное значение, как гормон роста, ребенок может нормально расти только при оптимальном соотношении обоих гормонов.

Глюкагон

Глюкагон, образующийся в *альфа-клетках* островков Лангерганса, подобно инсулину представляет собой полипептид. Он состоит из 29 ами-

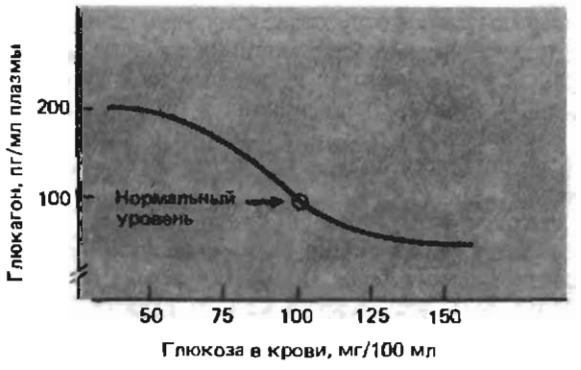


Рис. 17.21. Зависимость содержания глюкагона в крови от концентрации в ней сахара. В нормальных условиях и при гипергликемии концентрация глюкагона в крови находится на низком уровне, но при гипогликемии значительно возрастает

нокислотных остатков. По своим функциям глюкагон является *антагонистом инсулина*. Он *стимулирует расщепление гликогена в печени* (гликогенолиз), обеспечивая таким образом быстрое повышение концентрации глюкозы в крови при чрезмерном ее падении (гипогликемии) (рис. 17.21).

Образуя комплекс с рецептором, расположенным на поверхности плазматической мембраны, глюкагон активирует *аденилатциклазу*, которая превращает АТФ в цАМФ. цАМФ служит вторым, внутриклеточным посредником глюкагона, стимулируя каскад биохимических реакций, приводящих к расщеплению гликогена. Основной органмишень глюкагона – это печень, главное депо гликогена. При *хронической гипогликемии* продолжительное воздействие глюкагона может привести к истощению запасов гликогена в печени, но глюконеогенез в ней тем не менее будет продолжаться. Причина последнего эффекта заключается в том, что под действием глюкагона клетки печени более активно поглощают аминокислоты из крови, и эти аминокислоты используются для синтеза глюкозы.

Соматостатин

Соматостатин – это пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Впервые он был обнаружен в гипоталамусе. Образующийся здесь соматостатин угнетает синтез в гипофизе гормона роста (с. 395), чем и обусловлено его название. Впоследствии соматостатин был найден во многих тканях, где он преимущественно выполняет роль *ингибитора*. В островках Лангерганса он образуется в *дельта-клетках* и, действуя паракринным путем, угнетает секрецию *инсулина* и *глюкагона*. Кроме того, он угнетает перистальтику желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря и уменьшает секрецию пищеварительных соков, вследствие чего замедляется всасывание пищи. Таким образом, действие соматостатина направлено в целом на подавление пищеварительной активности и, следовательно, на предотвращение слишком больших колебаний уровня сахара в крови.

Регуляция уровня глюкозы

Повышенное содержание глюкозы в крови – это наиболее сильный стимул для *секреции инсулина* бета-клетками. При нормальной концентрации глюкозы преобладает базальная скорость секреции инсулина, а при концентрации глюкозы ниже 0,9 г/л инсулин в крови не обнаруживается. После приема через рот 100 г глюкозы ее концентрация в крови быстро возрастает, что вызывает резкий выброс инсулина. Последующее падение уровня глюкозы и инсулина характеризуется четкой динамикой (рис. 17.22). При недостатке инсулина снижение концентрации глюкозы в крови замедлено. Такие

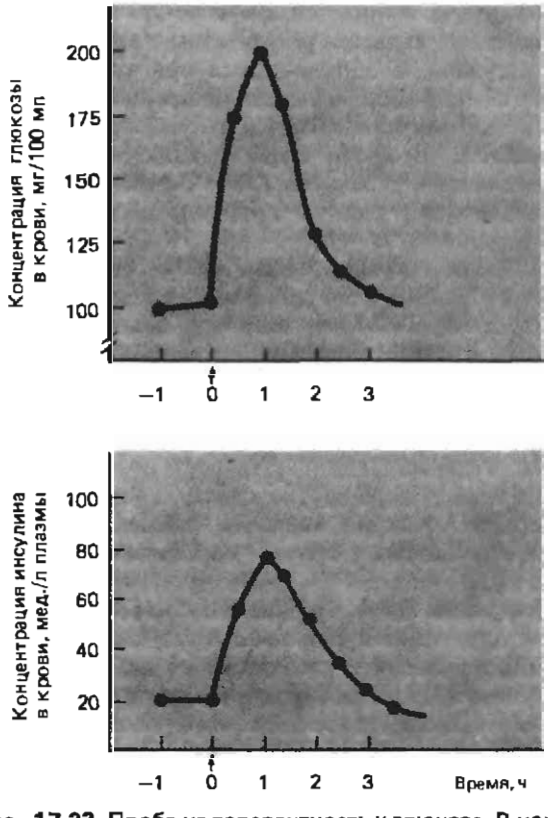


Рис. 17.22. Проба на толерантность к глюкозе. В норме концентрация глюкозы в крови составляет около 100 мг/100 мл плазмы, а содержание инсулина находится при этом на базальном уровне. После приема раствора, содержащего 100 г глюкозы, уровень глюкозы в крови резко возрастает. В ответ на сахарную нагрузку с некоторым запозданием повышается содержание инсулина

пробы на толерантность к глюкозе позволяют получить информацию о способности бета-клеток регулировать уровень сахара в крови. Недавно было показано, что аминокислоты и свободные жирные кислоты тоже стимулируют секрецию инсулина, хотя и менее эффективно, чем глюкоза. Следует сказать, что бета-клетки могут активироваться не только этими компонентами пищи, но и определенными *пептидными гормонами желудочно-кишечного тракта*, а также *парасимпатической нервной системой*. Этим эффектам противодействует активность симпатической нервной системы, угнетающей секрецию инсулина при участии β-адренергических рецепторов. В этом противодействии парасимпатической и симпатической систем заключен определенный смысл. В состоянии покоя преобладает действие парасимпатической системы, что способствует перевариванию пищи. При стрессе необходима энергия; следовательно, глюкоза не должна превращаться в гликоген. При этом важное значение имеет тот факт, что катехоламины угнетают секрецию инсулина: это способствует непосредственному использованию глюкозы в качестве источника энергии.

Секреция глюкагона альфа-клетками регулируется прямо противоположным образом. Она сильно повышается при гипогликемии, что вполне закономерно, поскольку гликоген служит источником глюкозы и его расщепление противодействует гипогликемии.

Секреция соматостатина островковыми дельта-клетками возрастает при высоких концентрациях глюкозы, аминокислот и жирных кислот в крови. Таким образом, соматостатин тормозит секрецию инсулина, предотвращая его перепроизводство при гипергликемии.

Патофизиологические аспекты

Детальное обсуждение патофизиологических аспектов регуляции секреции инсулина выходит за рамки настоящего раздела, но основные нарушения следует кратко рассмотреть. Если инсулина вырабатывается слишком мало или он не может действовать на клетки-мишени, устанавливается высокий уровень сахара в крови, и развивается **сахарный диабет**. Название этого заболевания связано с тем, что моча становится сладкой на вкус, поскольку часть избыточного сахара крови выводится с мочой. При большом дефиците инсулина вся неиспользованная глюкоза уже не может выводиться с мочой. Кроме того, недостаток инсулина приводит к стимуляции липолиза, вследствие чего образуются *кетоновые тела* (с. 407). Если заболевание прогрессирует, у больного может наступить *диабетическая кома*. Если же секретируется слишком много инсулина (например, при опухоли островковых клеток) или по назначению врача вводится слишком большая доза инсулина, уровень глюкозы в крови падает, и наступает *гипогликемический шок*. Оба состояния могут привести к смерти, если вовремя не будет введена глюкоза (при гипогликемическом шоке) или инсулин (при диабетической коме).

17.7. Гомеостаз баланса кальция и фосфата

Гомеостаз ионов Ca^{2+} поддерживается за счет очень тонкой регуляции, осуществляемой главным образом тремя следующими гормонами: *паратгормоном*, который состоит из 84 аминокислотных остатков и вырабатывается двумя парами паращитовидных желез (эпителиальных тел); *кальцитонином* (тиреокальцитонином), состоящим из 32 аминокислотных остатков и образующимся в С-клетках, разбросанных в ткани щитовидной железы, а также *(витамин D)-гормоном*, образующимся в почках из витамина D.

Действие этих трех гормонов схематически изображено на рис. 17.23 и кратко описано в подписи к нему.

Гормональная регуляция

Паратгормон (паратиреоидный гормон, ПТГ). Физиологическим стимулом секреции паратгормона служит *понижение концентрации ионов* Ca^{2+} в крови [21, 35]. Паратгормон действует на кости и *активирует остеокласты*, которые вызывают резорбцию костей и высвобождение кальция и фосфата в кровь. Одновременно паратгормон стимулирует выделение фосфата почками, препятствуя тем самым связыванию с ним кальция. Кроме того, паратгормон акти-

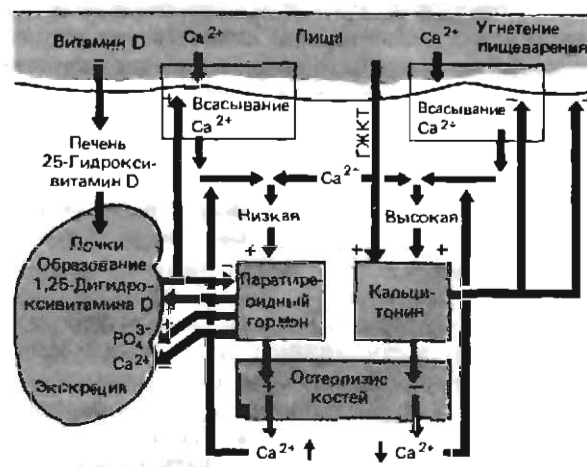


Рис. 17.23. Регуляция гомеостаза кальция паратгормоном, кальцитонином и (витамин D)-гормоном. Низкое содержание ионов кальция в крови стимулирует секрецию паратиреоидного гормона, вызывающего остеолизис, и одновременно способствует образованию в почках (витамин D)-гормона, усиливающего всасывание ионов кальция в кишечнике. Высокие концентрации кальция вызывают высвобождение кальцитонина, который подавляет остеолизис и всасывание кальция в кишечнике. Гормоны желудочно-кишечного тракта стимулируют секрецию кальцитонина

вирует в почках фермент, катализирующий превращение 25-гидроксикальциферола [25(OH)-витамин D_3] в *1,25-дигидроксикальциферол*, или *(витамин D_3)-гормон*. Этот гормон обладает более высокой биологической активностью и играет важную роль в регуляции равновесия кальция (см. ниже). Задержке кальция в организме способствует также прямое действие паратгормона на почки, в результате которого уменьшается экскреция ионов Ca^{2+}. Повышение концентрации ионов Ca^{2+} в крови приводит к уменьшению секреции паратгормона.

Кальцитонин. При повышении концентрации кальция в крови секреция кальцитонина С-клетками щитовидной железы всегда возрастает [15, 35], вследствие чего *уменьшается резорбция костей и повышается содержание в них кальция*. Иными словами, кальцитонин действует как антагонист паратгормона. Другим физиологическим стимулом для секреции кальцитонина служит прием пищи и связанное с ним повышение содержания в крови желудочно-кишечных гормонов гастрина, холецистокинина (панкреозимина) и глюкагона, стимулирующих С-клетки (см. также [7]). В результате повышенного выделения кальцитонина поступивший с пищей кальций быстро откладывается в костях. Одновременно кальцитонин угнетает процесс пищеварения, замедляя опорожнение желудка и секрецию желудочного и панкреатического соков. Благодаря этому действию всасывание кальция происходит более равномерно, и после приема пищи не возникает резкого увеличения его концентрации в крови. Этот эффект имеет важное значение, так как иначе сильное повышение концентрации кальция подавляло бы секрецию паратгормона и кальций не задерживался бы в почках, а терялся с мочой сразу после его поступления в организм. Таким образом, замедление пищеварения кальцитонином в сочетании с действием паратгормона *способствует запасанию кальция*.

(Витамин D)-гормон. Третьим важным фактором, участвующим в поддержании постоянного уровня кальция в крови, служит гормон, образующийся из витамина D [13]. Витаминами называют вещества, которые в организме не образуются. В случае витамина D с пищей должны поступать предшественники провитамина D – эргостерол (препровитамин D_3) или дегидроксихолестерол (препровитамин D_2), имеющие соответственно растительное и животное происхождение. При воздействии на кожу солнечных лучей в молекулах этих предшественников разрывается связь между двумя углеродными атомами и образуются провитамины D_2 и D_3. Последние подвергаются в печени гидроксилированию в 25-м положении с образованием 25-гидроксикальциферола. Попадая в почки, это соединение подвергается еще одному гидроксилированию, теперь в 1-м положении (как уже отмечалось, фермент, катализирующий эту реакцию, активируется паратгормоном). Образующийся при этом 1,25-дигидроксикальциферол и представляет собой (витамин D)-гормон, который обладает биологической активностью и участвует в поддержании гомеостаза кальция в крови. Таким образом, поступающий с пищей витамин D – это на самом деле прогормон. При сильном снижении концентрации в крови ионов Ca^{2+} увеличивается секреция паратгормона. Он стимулирует синтез (витамин D)-гормона, а последний *способствует всасыванию ионов Ca^{2+} в эпителии кишечника*. По механизму отрицательной обратной связи (витамин D)-гормон угнетает секрецию паратгормона. Таким образом, эти два гормона образуют замкнутую регуляторную систему.

Патофизиология гомеостаза кальция

Первичный гиперпаратиреоз. Существует крайне редкое заболевание, при котором образуются аденомы паращитовидных желез. Оно сопровождается избыточной секрецией паратгормона, приводящей к резорбции костей и *гиперкальциемии*. Наиболее резко при этом заболевании выражены почечные симптомы – полиурия и полидипсия. Кроме того, у больных нередко развиваются такие неврологические симптомы, как астения, ослабление рефлексов и неспецифические изменения ЭЭГ.

Вторичный гиперпаратиреоз. При хронической почечной недостаточности нарушается образование (витамин D)-гормона, поэтому кальций плохо всасывается в кишечнике. В результате хронической гипокальциемии постоянно секретируется паратгормон, что приводит к декальцификации костей разной степени тяжести – от слабых остеопатических изменений до сильного повреждения скелета.

Гипопаратиреоз. Случаи гипопаратиреоза встречаются значительно реже. Прежде наиболее частой причиной нарушения считалось удаление паращитовидных желез во время тиреоидэктомии, однако в последнее время гипопаратиреоз чаще всего развивается в результате аутоиммунных заболеваний. Характерными клиническими симптомами заболевания являются *гипокальциемия* и *гиперфосфатемия*, которые приводят к повышенной мышечной возбудимости. Типичное проявление гипокальциемических спазмов (*тетании*) – сильное сгибание рук в запястье. У детей иногда развивается спазм гортани, при котором сокращение голосовых связок может привести к смерти от удушья.

Нарушение секреции кальцитонина. Возможны ситуации, когда С-клетки щитовидной железы вырабатывают слишком много или слишком мало кальцитонина. Избыточное образование кальцитонина может быть связано со злокачественным перерождением С-клеток. В этом случае остеолизис подавляется, но концентрация ионов Ca^{2+} в крови не снижается. Однако развивающаяся гиперкальциемия практически не имеет каких-либо клинических проявлений. Диагноз заболевания может быть надежно поставлен только путем определения кальцито-

нина в крови радиоиммунологическим методом. Чрезвычайно редко встречаются эктопические опухоли, секретирующие кальцитонин.

Дефицит (витамин D)-гормона. При дефиците (витамин D)-гормона развиваются признаки *рахита*. Поскольку всасывание кальция в кишечнике нарушено, кости становятся недостаточно кальцифицированными, а концентрация кальция в крови сильно понижается. Из-за низкой концентрации в крови кальция повышается секреция паратгормона, который должен стимулировать образование (витамин D)-гормона в почках. В связи с тем что предшественники (витамин (D)-гормона могут поступать лишь с пищей, одной из причин дефицита (витамин D)-гормона служит недостаток их в продуктах питания. Однако рахит может также развиться вследствие заболевания почек или генетических нарушений.

17.8. Гормоны мозгового слоя надпочечников

Катехоламины

Распространение. Катехоламины синтезируются из аминокислоты тирозина. Один из них – норадреналин – продуцируют в качестве нейромедиатора постсинаптические нейроны симпатической нервной системы; пресинаптическим медиатором в данной цепи передачи служит ацетилхолин (см. ниже). Мозговой слой надпочечников содержит клетки, которые в процессе эмбриогенеза мигрировали из нервных складок. Несмотря на такое происхождение, эти клетки дифференцируются не в нейроны, а в клетки, лишенные дендритов и аксонов. Они вырабатывают **норадреналин** или **адреналин** и, подобно симпатической нервной системе, иннервируются холинергическими волокнами. В центральной нервной системе также присутствуют и норадренергические, и адренергические нейроны. Все эти три адренергические/норадренергические системы часто функционируют синергично.

Действие при стрессе. В состоянии покоя клетки мозгового слоя надпочечников постоянно секретируют небольшие количества адреналина и, вероятно, норадреналина. Однако бóльшая часть норадреналина, присутствующего в крови, выделяется терминалями симпатических нейронов. Под влиянием *внешнего* или *внутреннего стрессового фактора*, например в ситуациях, требующих большого физического или умственного напряжения, а также при инфекции, травме или гипокликемии, *резко повышаются* секреция адреналина и норадреналина клетками мозгового слоя надпочечников и выделение их симпатической нервной системой. Во время стресса эти гормоны выполняют важную регуляторную роль. Они усиливают сердечную деятельность (с. 351), вызывают сужение сосудов внутренних органов и расширение сосудов, снабжающих мышцы. Кроме того, они угнетают перистальтику желудочно-кишечного тракта и вызывают расширение бронхов. Сосудистые эффекты приводят к соответствующему изменению физиологического состояния организма. Когда человек или животное находится в опасности, продолжение переваривания пищи становится необязательным и активность пищеварительных процессов может быть уменьшена. В то же время для борьбы или бегства мышцам нужны кислород и глюкоза, поэтому требуется расширение бронхов и сосудов, снабжающих кровью мышцы.

Метаболические эффекты. Катехоламины оказывают метаболические эффекты, обеспечивающие снабжение организма энергией, когда возникает необходимость борьбы или бегства [6]. Основным источником энергии в организме служит глюкоза, поэтому *катехоламины индуцируют расщепление гликогена* в печени и мышцах, а также способствуют глюконеогенезу в печени, причем в основном эти эффекты вызывает адреналин. Оба катехоламина стимулируют также *липолиз в жировой ткани* и *протеолиз в печени*, обеспечивая таким путем восполнение энергетического материала. Эти метаболические эффекты катехоламинов имеют также важное значение для предотвращения гипогликемии. При быстром падении уровня сахара в крови секреция катехоламинов мозговым слоем надпочечников резко повышается, и они ликвидируют гипогликемию, действуя синергично с глюкагоном. Кроме того, оба катехоламина угнетают секрецию инсулина островковыми клетками, благодаря чему тормозятся все инсулин-зависимые процессы. Этот же эффект служит для поддержания повышенной концентрации глюкозы в экстремальных ситуациях.

Рецепторные системы. Существуют по меньшей мере два типа рецепторов адреналина и норадреналина – *α- и β-рецепторы* [6]. Каждый из этих типов может быть далее подразделен по сродству к фармакологическим препаратам на α_1-, α_2-, β_1- и β_2-рецепторы. Такое разнообразие видов рецепторов объясняет высокую специфичность действия катехоламинов на определенные органы. Так, например, сужение сосудов в брюшной полости опосредовано α-рецепторами, тогда как метаболические эффекты и расширение сосудов, снабжающих мышцы, – β-рецепторами. Угнетение секреции инсулина происходит с участием α-рецепторов, а липолитическое действие и влияние на сердечную мышцу – с участием β-рецепторов. Действие катехоламинов, опосредуемое β-рецепторами, связано с активацией аденилатциклазы и образованием цАМФ – второго внутриклеточного посредника. Существование различных типов рецепторов имеет важное значение для клиники, так как многие ве-

щества, блокирующие эти рецепторы, используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений кровоснабжения органов.

Пептиды мозгового слоя надпочечников. Недавно было показано, что помимо адреналина и норадреналина клетки мозгового слоя надпочечников вырабатывают *пептиды*, выполняющие регуляторную функцию в центральной нервной системе и желудочно-кишечном тракте. Из этих пептидов к настоящему времени идентифицированы вещество P, интестинальный вазоактивный полипептид, соматостатин, β-энкефалин и вещества, подобные холецистокинину. Катехоламины секретируются клетками двух типов, но каждый из них может быть далее подразделен на подтипы в зависимости от содержащихся в них пептидов. Существует ли раздельная регуляция для этих подтипов клеток, пока неизвестно.

17.9. Дополнительные эндокринные системы

Пинеальное тело (эпифиз). Эпифиз представляет собой вырост крыши третьего желудочка мозга. Он выполняет у животных множество функций. У филогенетически более древних видов эпифиз обладает *светочувствительностью* и опосредует влияние света на половые и циркадианные ритмы. У млекопитающих прямое воздействие света имеет, вероятно, второстепенное значение, но его нельзя не учитывать, так как фотоны могут, по-видимому, проникать в железу даже через кожу и череп. У млекопитающих эпифиз тоже участвует в *регуляции циркадианных ритмов* [37]. Свет воспринимается сетчаткой, и эта информация передается по нервным путям непосредственно в гипоталамус (*ретиногипоталамический тракт*). Из гипоталамуса сигналы передаются через цепь нейронов в шейный отдел симпатической нервной цепочки и переключаются на восходящие симпатические волокна, которые проходят через верхний шейный ганглий внутрь черепа и в конечном счете иннервируют эпифиз. Нейромедиатором в данном случае, как и во всех остальных структурах с симпатической иннервацией, служит *норадреналин*. Таким сложным путем клетки эпифиза получают информацию о ритмичном чередовании света и темноты. Наиболее важный продукт секреции эпифиза – *мелатонин*. Синтез и высвобождение мелатонина уменьшаются на свету и увеличиваются в темноте. Эти четко выраженные суточные колебания можно выявить при определении концентрации мелатонина в крови здоровых людей. У животных многие функции мелатонина связаны с размножением, но у человека существование такой связи пока не установлено.

Тимус. Этот расположенный за грудиной орган вырабатывает ряд *пептидов*. Считается, что эти пептиды участвуют в механизмах иммунологической защиты, но детально этот вопрос не изучен.

Почки. Выше уже отмечалось, что почки являются *эндокринным органом*, поскольку они секретируют *ренин* и *(витамин D)-гормон*. (с. 787 и 410). В главе, посвященной функциям крови (с. 424), рассматривается образование в почках *эритропоэтина* и его роль в эритропоэзе.

Тканевые гормоны. В начале настоящей главы отмечались трудности, связанные с разграничением между гормонами эндокринных желез и веществами, образующимися в разных тканях и обладающими гормоноподобным действием на соседние клетки той же ткани (с. 386). В эту группу веществ, обладающих *паракринным* действием, входят, как теперь считают, главным образом *простагландины*, *простациклины* и *тромбоксаны*. Они играют важную роль в различных функциях организма и усиливают или угнетают действие других гормонов. Более подробные сведения имеются в учебниках биохимии.

Можно не сомневаться, что кроме обсуждавшихся существует целый ряд других, еще не открытых гормонов. Судя по имеющимся данным, во многих органах, вероятно, существуют структуры, вырабатывающие гормоны. Так, например, недавно было установлено, что сердце является эндокринным органом, поскольку в нем образуется пептид, стимулирующий выведение натрия почками [16]. Этот пептид получил название *предсердный натрийуретический фактор*.

17.10. Литература

Учебники и руководства

1. Besser G. M., Rees L. H. Clinics in Endocrinology and Metabolism. Vol. 14, No. 4. The Pituitary-Adrenocortical Axis. W. B. Saunders Co., 1985.
2. *Franchimont R.* Clinics in Endocrinology and Metabolism. Vol. 15, No. 1. Paracrine Contr. W. B. Saunders Co.,1986.
3. *Guyton A. C.* Textbook of Medical Physiology. W. B. Saunders Co. 7th Edition, 1986.
4. *Hakanson R., Thorell J.* Biogenetics of Neurohormonal Peptides. New York, Academic Press, 1985.
5. *Johnston D. G., Alberti K. M. M.* Clinics in Endocrinology and Metabolism. Vol. 11, No. 2. New Aspects of Diabetes. W. B. Saunders Co., 1982.
6. *Jungermann K., Möhler H.* Biochemie. Springer. Berlin-Heidelberg-New York, 1980.
7. *Krieger D. T., Brownstein M. J., Martin J. B.* Brain Peptides. Wiley and Sons. New York, 1971.
8. *Robinson G. A., Butcher R. W., Sutherland E. W.* Cyclic AMP. New York. Academic Press, 1971.
9. *Shearman R. P.* Clinical Reproductive Endocrinology. Churchill Livingstone Edinburgh London Melbourne and New York, 1985.
10. *Toft A. D.* Clinics in Endocrinology and Metabolism. Vol. 14, No. 2. Hyperthyroidism. W. B. Saunders Co., 1985.
11. *Wilson J. D., Foster D. W.* William's Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders Co. 7th Edition, 1985.
12. *Wuttke W., Weindl A., Vogt K. H., Dries R.-R.* Brain and Pituitary Peptides. S. Karger, 1980.

Оригинальные статьи и обзоры

13. *Brommage R., DeLuca H. F.* Evidence that 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is the Physiologically Active Metabolite of Vitamin D3. Endocr. Rev., 6/4, 491–511 (1985).
14. *Brownstein M. J., Russelc J. T., Gainer H.* Biosynthesis of Posterior Pituitary Hormones. (Eds: Ganong, Martini). In: Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 7, pp. 31–43, Raven Press NY, 1982.
15. *Canalis E.* The Hormonal and Local Regulation of Bone Formation, Endocr. Rev., 4/1, 62–77 (1983).

16. *Cantin M., Genest J.* The Heart and the Atrial Natriuretic Factor. Endocr. Rev., **6/2,** 107–127 (1985).
17. *DeLuca H.F.* Recent Advances in the Metabolism of Vitamin D. Ann. Rev. Physiol., **44,** 141–162 (1981).
18. *Eipper B.A., Mains R.E.* Structure and Biosynthesis of Pro-Adrenocorticotropin/Endorphin and Related Peptides. Endocr. Rev., **1/1,** 1–27 (1980).
19. *Froesch E.R., Schmid Chr., Schwander J., Zapf J.* Actions of Insulin-like Growth Factors. Ann. Rev. Physiol., **47,** 443–467 (1985).
20. *Guillemin R.* Peptides in the Brain: the New Endocrinology of the Neuron (Nobel Lecture). Science, **202,** 390–402 (1978).
21. *Habener J.F.* Regulation of Parathyroid Hormone Secretion and Biosynthesis. Ann. Rev. Physiol., **43,** 211–223 (1981).
22. *Herbert E., Roberts J., Phillips M., Allen R., Hinman M., Budarf M., Policastro P., Rosa P.* Biosynthesis, Processing and Release of Corticotropin, β-Endorphin, and Melanocyte-Stimulating Hormone in Pituitary Cell Culture Systems. In: Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 6, pp. 67–101. Raven Press, 1980.
23. *Hughes J.P., Friesen H.G.* The Nature and Regulation of the Receptors for Pituitary Growth Hormone. Ann. Rev. Physiol., **47,** 469–482 (1985).
24. *Imura H., Nakai Y.* "Endorphins" in Pituitary and Other Tissues. Ann. Rev. Physiol., **43,** 265–278 (1981).
25. *Isaksson O.G.P., Eden S., Jansson J.-O.* Mode of Action of Pituitary Growth Hormone on Target Cells. Ann. Rev. Physiol., **47,** 483–499 (1985).
26. *Jacobson D.H., Gorman C.A.* Endocrine Ophthalmopathy: Current Ideas Concerning Etiology, Pathogenesis, and Treatment. Endocr. Rev., **5/2,** 200–220 (1984).
27. *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. Academic Press (1982).
28. *Keller-Wood M.E., Dallman M.F.* Corticosteroid Inhibition of ACTH Secretion. Endocr. Rev., **5/1,** 1–24 (1984).
29. *Kotchen T.A., Guthrie G.P.* Renin-Angiotensin-Aldosterone and Hypertension. Endocr. Rev., **1/1,** 78–99 (1980).
30. *Lenzen S., Bailey C.J.,* Thyroid Hormones, Gonadal and Adrenocortical Steroids and the Function of the Islets of Langerhans. Endocr. Rev., **5/3,** 411–434 (1984).
31. *Leong D.A., Frawley L.S., Neill J.D.* Neuroendocrine Control of Prolactin Secretion. Ann. Rev. Physiol., **45,** 109–127 (1983).
32. *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).
33. *Melmed S., Braunstein G.D., Horvath E., Ezrin C., Kovacs K.* Pathophysiology of Acromegaly. Endocr. Rev., **4/3,** 271–290 (1983).
34. *Neill J.D.* Neuroendocrine Regulation of Prolactin Secretion. Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 6, pp. 129–155. Raven Press NY, 1980.
35. *Raue F., Ziegler R.* Pathophysiologie der Nebenschilddrüsen und der Calciumhomöostase. Endokrinologie der Kindheit und Adoleszenz, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1986.
36. *Rechler M.M., Missley S.P.* The Nature and Regulation of the Receptors for Insulin-like Growth Factors. Ann. Rev. Physiol., **47,** 425–442 (1985).
37. *Reiter R.J.* Neuroendocrine Effects of the Pineal Gland and of Melatonin. Frontiers in Neuroendoctinology, 7, 287–316 NY (1982).
38. *Schally A.V.* Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland (Nobel Lecture) Science, **202,** 18–28 (1978).
39. *Ser "N-Ferru M., Jaffe R.B.* The Fetal Adrenal Gland. Ann. Rev. Physiol., **43,** 141–162 (1981).
40. *Siiteri P.K., Murai J.T., Hammond G.L., Nisker J.A., Raymoure W.J., Kuhn R.W.* The Serum Transport of Steroid Hormones. Rec. Progr. Horm. Res., **38,** 457–510 (1982).
41. *Straus D.S.* Growth-Stimulatory Actions of Insulin in Vitro and in Vivo. Endocr. Rev., **5/2,** 356–369 (1984).
42. *Verney E.B.* The antidiuretic hormone and the factor which affect its release. Proc. R. Soc. Lond., **135,** 25–106 (1947).
43. *Wakerley J.B., Lincoln D.W.* The milk-ejection reflex in the rat. A 20 to 40-fold-acceleration in the firing of paraventricular neurons during oxytocin release. J. Endocr., **57,** 477–493 (1973).
44. *Wuttke W., Horowski R.* Gonadal Steroids and Brain Function. Exp. Brain Res. Suppl., **3,** 182–199 (1981).

Часть V

КРОВЬ И СИСТЕМА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Глава 18

ФУНКЦИИ КРОВИ

Х. Вайс, В. Елькманн

18.1. Основные положения

Кровь представляет собой непрозрачную красную жидкость, состоящую из бледно-желтой *плазмы* (плазма, лишенная фибрина, называется сывороткой) и взвешенных в ней клеток – красных кровяных телец (*эритроцитов*), белых кровяных телец (*лейкоцитов*) и кровяных пластинок (*тромбоцитов*). Исследование крови имеет большое значение в клинической диагностике, так как, с одной стороны, получить кровь несложно, а с другой стороны, при многих заболеваниях ее состав и свойства компонентов изменяются характерным образом.

Функции крови

Транспортная функция. Кровь – это прежде всего среда, осуществляющая транспорт различных веществ в пределах организма. Она переносит дыхательные газы – кислород и углекислый газ, как в физически растворенном, так и в химически связанном виде. Кислород переносится от легких к потребляющим его тканям, а углекислый газ – от тканей к легким. Кровь доставляет также питательные вещества от органов, где они всасываются или хранятся, к месту их потребления; образующиеся здесь метаболиты транспортируются к выделительным органам или к тем структурам, где может происходить их дальнейшее использование. Кровь осуществляет транспорт гормонов, витаминов и ферментов, образующихся в организме; эти вещества, поступая в кровь из органов, где они вырабатываются или хранятся, распределяются в сосудистом русле и доставляются к органам-мишеням. Благодаря высокой теплоемкости своей главной составной части – воды кровь обеспечивает распределение тепла, образующегося в процессе метаболизма, и его выделение во внешнюю среду через легкие, дыхательные пути и поверхность кожи.

Гомеостаз. Состав и физические свойства циркулирующей крови постоянно контролируются определенными органами и по мере надобности корректируются с целью обеспечения постоянства *внутренней среды*. Относительное постоянство концентраций растворенных веществ, температуры и pH – это важнейшее условие нормальной жизнедеятельности клеток организма.

Остановка кровотечения. Важная функция крови – ее участие в остановке кровотечения. Эта функция обусловлена способностью крови закрывать просвет мелких поврежденных сосудов и свертываться (разд. 18.7).

Обезвреживание чужеродных агентов. Организм обладает способностью обезвреживать чужеродные частицы и патогенные организмы, главным образом при участии фагоцитарных и антителообразующих клеток крови (с. 440).

Объем крови

На долю крови у взрослого человека приходится примерно 6–8% *общей массы тела*, а у детей в связи с более высоким содержанием в организме воды – 8–9%. У взрослого это соответствует 4–6 л крови (**нормоволемия**). Повышение общего объема крови называют **гиперволемией**, а снижение – **гиповолемией**. Способ измерения этой величины описан на с. 564, а распределение общего объема крови по различным отделам сосудистого русла – на с. 508

Гематокрит

Определение и нормальные пределы. *Гематокритом называется часть объема крови, приходящаяся на долю эритроцитов.* В норме у взрослого мужчины

гематокрит равен 0,44–0,46, а у женщины – 0,41–0,43. В клинической практике гематокрит все еще иногда выражают в объемных процентах (мл клеток/дл крови). У здорового человека эта величина может претерпевать существенные и достаточно длительные изменения лишь при адаптации к большим высотам. У новорожденных гематокрит приблизительно на 20% выше, а у маленьких детей – примерно на 10% ниже, чем у женщин [6, 25].

Для **определения гематокрита** по методу Уинтроба кровь, предварительно лишенную способности свертываться, центрифугируют в течение 10 мин при 1000 g (g – ускорение свободного падения) в стандартной пробирке малого диаметра для определения гематокрита. Клетки крови, удельная масса которых выше, чем удельная масса плазмы, оседают на дно. Поскольку лейкоциты легче эритроцитов, они образуют тонкий беловатый слой между осевшими эритроцитами и плазмой. Значения гематокрита для крови, взятой из разных органов, а также для венозной, артериальной и капиллярной крови различаются из-за особых реологических свойств эритроцитов. Среднее значение гематокрита можно вычислить, умножив величину, полученную при определении гематокрита в крови локтевой вены по методу Уинтроба, на 0,9.

Гематокрит и вязкость крови. Если принять вязкость воды за 1, то средняя **относительная вязкость крови** у здорового взрослого человека составит 4,5 (3,5–5,4), а вязкость плазмы – 2,2 (1,9–2,6). Увеличение гематокрита сопровождается более быстрым, чем при линейной зависимости, возрастанием вязкости крови (т. е. ее внутреннего трения) (см. рис. 20.3). Поскольку гидродинамическое сопротивление прямо пропорционально вязкости, любое патологическое увеличение гематокрита приводит к повышению нагрузки на сердце, в результате чего кровообращение в некоторых органах может нарушиться.

18.2. Плазма крови

В 1 л **плазмы** человека содержится 900–910 г воды, 65–80 г белка и 20 г низкомолекулярных соединений. Удельная масса плазмы равна 1,025–1,029, а ее pH незначительно колеблется в пределах 7,37–7,43, составляя в среднем (в артериальной крови) около 7,4.

На рис. 18.1 схематически показаны три основных водных пространства организма – **внутрисосудистое**, **интерстициальное** (межклеточное) и **внутриклеточное**. Интерстициальная жидкость служит внешней средой для большинства клеток организма. Обмен веществами между плазмой крови и интерстициальной жидкостью происходит через обширную поверхность стенок капилляров, высокопроницаемых для воды и ионов. Обмен водой и небольшими молекулами между плазмой и интерстициальной жидкостью происходит очень быстро, поэтому состав последней, несмотря на существенные изменения в поглощении и выделении различных веществ клетками, колеблется незначительно. Так, в опытах с тяжелой водой D_2O (меченной дейтерием) было показано, что более 70% всей жидкости плазмы обменивается с интерстициальным пространством за 1 мин.

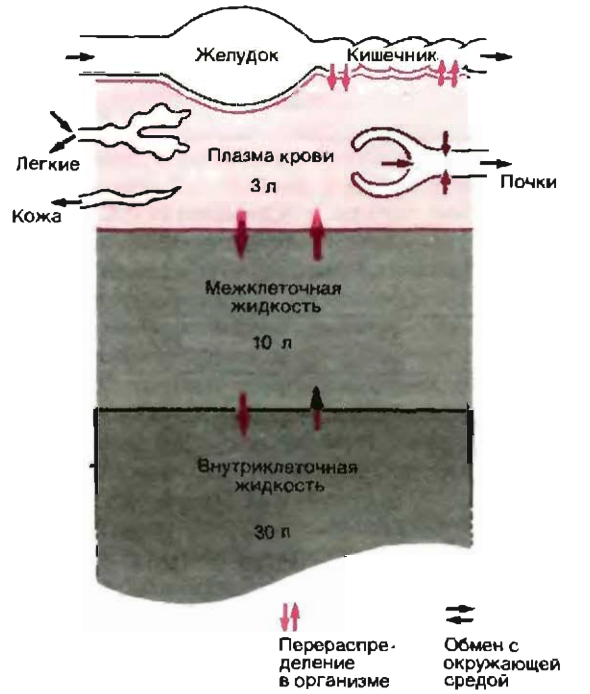


Рис. 18.1. Схема жидкостных пространств организма. Представлены округленные значения для человека массой 70 кг (по [8] с изменениями)

Состав плазмы и интерстициальной жидкости существенно различается лишь по концентрации *белков*, так как их крупные молекулы не могут свободно проходить через стенки капилляров.

Электролиты плазмы

Содержание электролитов. В табл. 18.1 и на рис. 18.2 приведены данные по ионному составу плазмы крови. К группе «органических кислот» относят молочную, лимонную и пировиноградную кислоты, а также аминокислоты.

Концентрации веществ удобнее выражать не в единицах отношения массы к объему (г/дл или мг/дл), а в молях на литр (**молярность**), эквивалентах на литр (**нормальность**, или **эквивалентная концентрация**) [экв/л = = моль/(валентность · л)]. В случае если частицы растворенного вещества занимают в растворе существенное пространство и необходимо учитывать уменьшение за счет этого объема раствора, его концентрацию часто выражают в молях на килограмм растворителя (**моляльность**) (см. табл. 18.1).

Таблица 18.1. Среднее содержание электролитов и неэлектролитов в плазме крови человека

	т/л	мэкв/л	ммоль/кг воды плазмы
Электролиты			
Катионы:			
натрий	3,28	143	153
калий	0,18	5	5
кальций	0,10	5	3
магний	0,02	2	1
Всего		155	
Анионы:			
хлорид	3,65	103	110
бикарбонат	0,61	27	28
фосфат	0,04	2	1
сульфат	0,02	1	1
органические кислоты		6	
белки	65–80	16	~1
Всего		155	
Неэлектролиты			
Глюкоза	0,9–1,0		5
Мочевина	0,40		7

Осмотическое давление. Концентрация растворенных в плазме веществ может быть выражена как *осмотическое давление*. Осмотическое давление плазмы крови в норме составляет 7,3 атм (5600 мм рт. ст., или 745 кПа), что соответствует температуре замерзания, равной −0,54 °С. Растворы, осмотическое давление которых такое же, как у плазмы, называют *изотоническими*, растворы с бóльшим осмотическим давлением – *гипертоническими*, а с меньшим – *гипотоническими*. Плазма изотонична по отношению к раствору неэлектролита, моляльность которого составляет всего 1/3. Около 96% осмотического давления крови обусловлено присутствием неорганических электролитов, в основном NaCl; давление, обусловленное данными веществами, называют кристаллоидно-осмотическим. Молекулярная масса NaCl низка, поэтому на единицу массы этого вещества приходится много молекул.

Регуляция осмотического давления плазмы имеет первостепенное значение для постоянства внутренней среды организма, или **гомеостаза**. Любое отклонение осмотического давления жидкостей внеклеточного пространства (плазмы крови и интерстициальной жидкости) от нормальных величин приводит к перераспределению воды между клетками и окружающей их средой. Если межклеточная жидкость становится *гипотоничной*, то вода входит в клетки и вызывает их набухание (*клеточный отек*). Значительное увеличение объема клеток может привести к разрыву их мембран (см. осмотический гемолиз эритроцитов, с. 425).

В *гипертонической среде*, напротив, клетки теряют воду и сжимаются, что означает потерю тканями нормального тургора. В обоих случаях жизнедеятельность клеток в той или иной степени нарушается.

Функции электролитов плазмы. Изотоничность среды – одно из основных условий поддержания жизнедеятельности изолированной переживающей ткани. В то же время для сохранения клеточных функций этого условия недостаточно: необходимо также, чтобы различные ионы присутствовали в определенном соотношении. В табл. 18.2 приведены составы некоторых физиологических солевых растворов, успешно применяющихся в качестве сред для тканей in vitro. Хотя различные влияния тех или иных ионов известны давно, механизмы, лежащие в основе этих влияний, до конца не ясны.

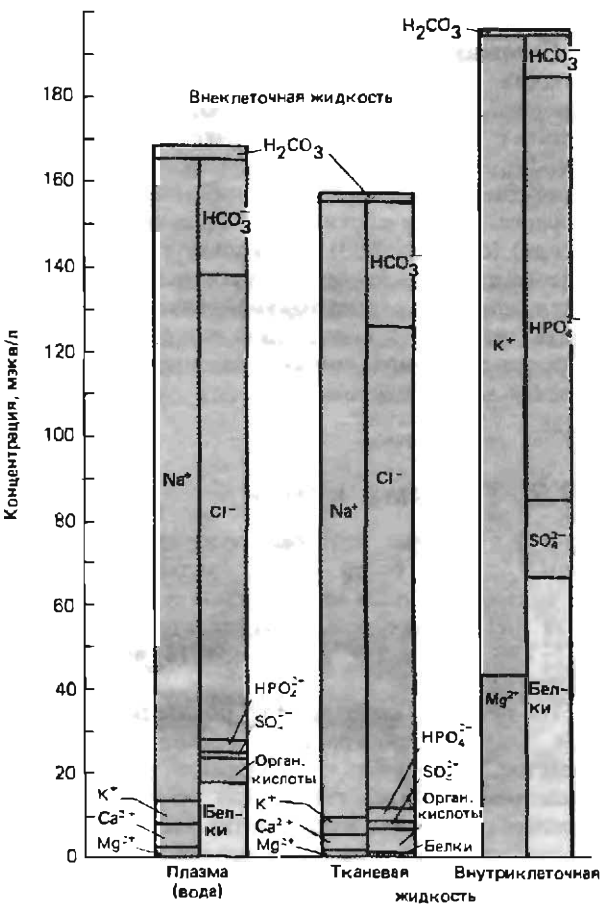


Рис. 18.2. Электролитный состав плазмы, тканевой и внутриклеточной жидкостей (по [8] с изменениями)

Таблица 18.2. Состав наиболее распространенных физиологических растворов. Содержание различных ионов указано в мэкв/л

Раствор Рингера				Раствор Тироде для теплокровных	
для холоднокровных		для теплокровных			
Na^+	115	Na^+	146	Na^+	149,4
K^+	1	K^+	4	K^+	2,7
Ca^{2+}	2	Ca^{2+}	5,4	Ca^{2+}	3,6
Cl^-	106	Cl^-	155,4	Mg^{2+}	2,1
HCO_3^-	12			Cl^-	145,1
				HCO_3^-	12,0
				HPO_4^{2-}	0,7
				Глюкоза	5,5
					(ммоль/л)

Белки плазмы

Общие свойства и функции. Высокая относительная вязкость плазмы (1,9–2,8 при относительной вязкости воды, равной 1) почти целиком обусловлена белками, содержание которых составляет 65–80 г/л. В связи с высокой молекулярной массой белков их моляльная концентрация весьма невелика – всего лишь около 1 ммоль/кг (см. табл. 18.1). Белковая фракция плазмы представляет собой смесь многих белков.

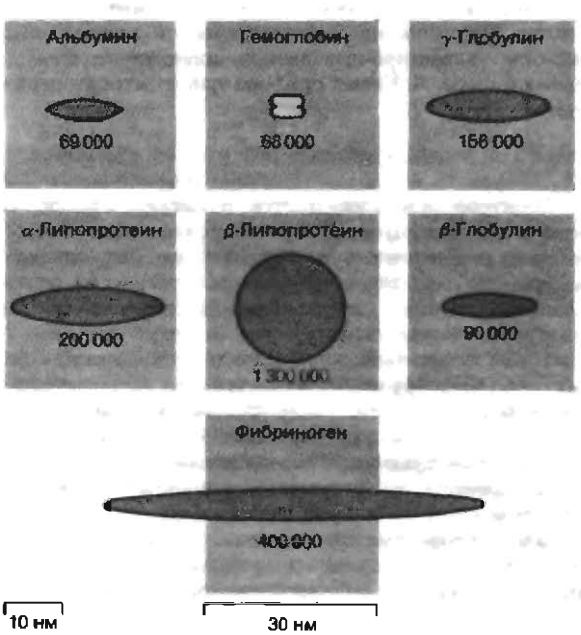


Рис. 18.3. Молекулярные массы и схематические изображения формы некоторых белков плазмы и гемоглобина (по [19] с изменениями)

Молекулярные массы белков плазмы варьируют от 44 000 до 1 300 000. Частицы таких размеров относятся к коллоидам (рис. 18.3). Белки плазмы крови выполняют ряд функций.

1. Питание. В организме взрослого человека содержится около 3 л плазмы, в которой растворено примерно 200 г белка. Это вполне достаточный запас питательных веществ. Обычно клетки поглощают не белки, а их компоненты – аминокислоты; однако некоторые клетки, в частности относящиеся к *ретикулоэндотелиальной системе* (РЭС), могут поглощать белки плазмы и расщеплять их при помощи собственных внутриклеточных ферментов. Высвобождающиеся при этом аминокислоты поступают в кровь, где сразу же могут использоваться другими клетками для синтеза новых белков.

2. Транспорт. Многие небольшие молекулы в процессе переноса их от кишечника или депо к месту потребления связываются со специфическими белками плазмы (с. 421). Благодаря большой площади поверхности и наличию многочисленных гидрофильных и липофильных участков эти белки особенно пригодны для роли переносчиков. За счет связывания их липофильных групп с жироподобными нерастворимыми в воде соединениями белки могут удерживать такие вещества в растворе. Белки плазмы участвуют также в поддержании постоянного осмотического давления, так как способны связывать большое количество циркулирующих в крови низкомолекулярных соединений.

3. Белки плазмы как неспецифические переносчики. Все белки плазмы связывают катионы крови, переводя их в недиффундирующую форму. Так, около 2/3 кальция плазмы неспецифически связано с белками. Этот связанный кальций находится в равновесии с физиологически активным кальцием, присутствующим в крови в виде свободных ионов. Связывание кальция белками зависит от pH: при повышении последнего (алкалоз; с. 621) связывание кальция усиливается.

4. Роль белков в создании коллоидно-осмотического давления. Вследствие низкой молекулярной концентрации белков вклад их в общее осмотическое давление плазмы крови весьма невелик, но тем не менее создаваемое ими коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление играет важную роль в *регуляции распределения воды между плазмой и межклеточной жидкостью*. В связи с тем что стенки капилляров в общем свободно пропускают небольшие молекулы, концентрация этих молекул и создаваемое ими осмотическое давление в плазме и в межклеточной жидкости примерно одинаковы. Что же касается белков плазмы, то их крупные моле-

кулы лишь с большим трудом проходят через стенки капилляров (так, период полувыведения меченого альбумина из кровотока равен приблизительно 14 ч). Благодаря этой особенности, а также тому, что белки поглощаются клетками и переносятся лимфой, между плазмой и межклеточной жидкостью создается градиент концентрации белков: онкотическое давление плазмы равно примерно 25 мм. рт. ст. (3,3 кПа), а межклеточной жидкости – примерно 5 мм рт. ст. (0,7 кПа); разница между ними соответственно составляет около 20 мм рт. ст. (2,7 кПа).

Любое изменение осмотически эффективной концентрации белков плазмы крови приводит к нарушению обмена веществами и распределения воды между кровью и межклеточной жидкостью. Поскольку альбумин составляет самую большую фракцию белков плазмы (с. 419) (молекула альбумина относительно невелика, и его моляльная концентрация примерно в 6 раз больше, чем всех других белков плазмы), сдвиги в содержании альбумина особенно сильно влияют на коллоидно-осмотическое давление. Снижение концентрации альбумина в плазме часто приводит к задержке воды в межклеточном пространстве (*интерстициальный отек*). В связи с этим *искусственные кровезаменители*, как правило, должны обладать тем же онкотическим (и кристаллоидно-осмотическим) давлением, что и плазма. В качестве коллоидов в таких растворах часто используют полисахариды (гидроксиэтилкрахмал, декстран) и полипептиды (желатину), так как получение в чистом виде белков плазмы крови человека – очень дорогостоящая процедура.

5. Буферная функция. Поскольку белки – это амфотерные вещества (т.е. способные связывать в зависимости от pH среды и H^+, и OH^-), белки плазмы играют роль буферов, поддерживающих постоянство pH крови (с. 617).

6. Предупреждение кровопотери. Свертывание крови, препятствующее кровотечению, частично обусловлено наличием в плазме фибриногена (с. 420). Процесс свертывания включает целую цепь реакций (в которых в качестве ферментов участвует ряд белков плазмы) и заканчивается превращением растворенного в плазме фибриногена в сеть из молекул фибрина, образующую сгусток (с. 432).

Разделение белков плазмы. Качественное и количественное определение белков плазмы крови широко вошло в повседневную практику (рис. 18.4). Электрофорез белков плазмы служит важным методом клинической диагностики, так как многие заболевания сопровождаются характерными изменениями в составе этих белков.

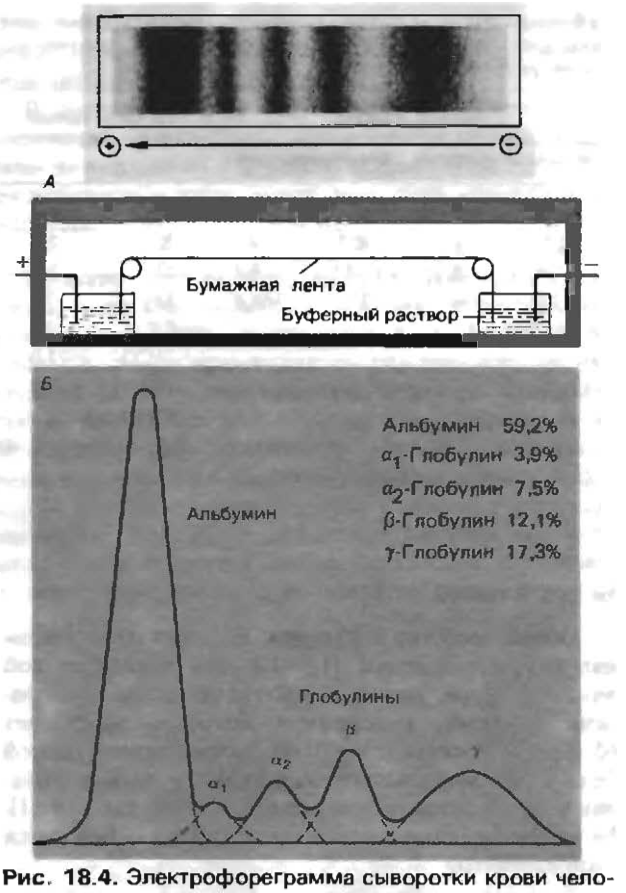


Рис. 18.4. Электрофореграмма сыворотки крови человека. Окрашенные полосы на бумажной ленте (*Б*) соответствуют зубцам на фотометрической кривой, отражающим указанное процентное содержание фракций разных белков. *А*. Схема прибора для электрофореза на бумаге

Электрофорезом называется движение электрически заряженных частиц, находящихся во взвешенном состоянии или растворенных в жидкой среде, по градиенту напряжения. Молекулы белков построены из аминокислотных остатков, соединенных пептидными связями. Электролитические свойства этих молекул частично обусловлены ионизацией аминогрупп ($—NH_2$) и карбоксильных ($—COOH$) групп, особенно тех, что расположены на концах боковых цепей. Такие группы электрически заряжены в соответствии с pH раствора ($—NH_3^+$ или $—COO^-$). Для буферной функции белков еще важнее pH-зависимые *имидазольные группы* остатка гистидина – одного из главных компонентов молекулы гемоглобина.

Электрофоретическая подвижность белка зависит в основном от приложенного напряжения, размеров и формы молекулы и ее электрического заряда, который в свою очередь определяется разницей между значениями изоэлектрической точки (ИТ) для данного белка и pH раствора. Как видно из табл. 18.3, ИТ различных белков плазмы на ту или иную величину ниже 7. Следовательно, в нейтральной или щелочной среде все эти белки будут

Таблица 18.3. Белковые фракции плазмы крови человека [15, 25, 27]

Белковая фракция		Средняя концентрация		Мол. масса · 10^{-3}	Изоэлектрическая точка	Физиологическое значение
электрофоретическая	иммуноэлектрофоретическая	г/л	мкмоль/л			
Альбумин	Преальбумин	0,3	4,9	61	4,7	Связывание тироксина; онкотическое давление; транспортная функция; белковый резерв
	Альбумин	40,0	579,0	69	4,9	
α_1-Глобулины	Кислый α_1-гликопротеин	0,8	18,2	44	2,7	Продукт распада тканей?
	α_1-Липопротеин («липопротеины высокой плотности»)	3,5	17,5	200	5,1	Транспорт липидов (в частности, фосфолипидов)
α_2-Глобулины	Церулоплазмин	0,3	1,9	160	4,4	Обладает оксидазной активностью, связывает медь
	α_2-Макроглобулин	2,5	3,1	820	5,4	Ингибирует плазмин и протеиназы
	α_2-Гаптоглобулин	1,0	11,8	8,5	4,1	Связывает гемоглобин и препятствует его выделению с мочой
β-Глобулины	Трансферрин	3,0	33,3	90	5,8	Транспорт железа
	β-Липопротеин («липопротеины низкой плотности»)	5,5	0,3–1,8	3000–20 000	–	Транспорт липидов (в частности, холестерола)
	Фибриноген	3,0	8,8	340	5,8	Свертывание крови
γ-Глобулины	IgG	12,0	76,9	156	5,8	Иммуноглобулины: антитела против бактериальных антигенов и чужеродных белков
	IgA	2,4	16,0	150	7,3	
	IgM	1,25	1,3	960		Изогемагглютинины
	IgE	0,0003	0,002	190	–	Антитела (реагины)

передвигаться в одном направлении (к аноду), но с различной скоростью (рис. 18.4).

Для того чтобы не только разделить белки, но также определить их молекулярные массы, применяют метод **ультрацентрифугирования**. На ультрацентрифуге Сведберга можно получить ускорение от 100 000 до 750 000 g. При данном ускорении скорость оседания молекул зависит от их удельной массы и формы (рис. 18.3) и плотности среды. Особенно хорошо белковые компоненты в какой-либо смеси можно разделить методом **центрифугирования в градиенте плотности**, так как при этом каждый из компонентов занимает в пробирке определенный уровень.

Еще более тонким способом разделения белков служит электрофорез в сочетании с иммунопреципитацией (**иммуноэлектрофорез**). При этом исследовании электрофоретически разделенные белковые фракции диффундируют в геле по направлению к капле внесенной в него сыворотки. Когда белковый антиген достигает сыворотки, происходит осаждение антител – в геле появляется беловатая полоса мутности. При помощи этого метода было показано, что электрофоретически однородные белковые фракции могут состоять из нескольких белков, различающихся по иммунологическим свойствам (табл. 18.3).

Свойства и функции отдельных белковых фракций. Поскольку чаще всего для разделения белков используют электрофорез, в дальнейшем будут обсуждаться лишь белковые фракции, выделяемые этим методом. На рис. 18.3 схематично показаны относительные размеры и форма основных белков плазмы.

Альбумин плазмы. Около 60% общего белка плазмы приходится на долю альбумина, содержание которого составляет 35–45 г/л. Молекулярная масса альбумина – одного из самых низкомолекулярных белков плазмы – равна 69 000. Поскольку концентрация альбумина высока, а размеры его молекулы невелики, этот белок на 80% определяет коллоидно-осмотическое давление плазмы. Общая площадь поверхности множества мелких молекул альбумина очень велика, поэтому они особенно хорошо подходят для выполнения функции переносчиков многих транспортируемых кровью веществ. К веществам, связываемым альбумином, относятся: били-

рубин, уробилин, жирные кислоты, соли желчных кислот и некоторые экзогенные вещества – пенициллин, сульфамиды, ртуть и т. д. Одна молекула альбумина может одновременно связать 25–50 молекул билирубина (мол. масса 500). При многих патологических состояниях, в частности воспалительных заболеваниях и поражениях печени и почек, содержание альбумина снижается.

Глобулины плазмы. Глобулинами называют группу белков, которые могут быть разделены электрофоретически. В порядке убывания электрофоретической подвижности различают α_1-, α_2-, β- и γ-глобулины (рис. 18.4). Однако даже эти субфракции неоднородны по составу белков: каждую из них можно разделить при помощи других методов, например иммуноэлектрофореза (табл. 18.3).

Фракция **α_1-глобулинов** состоит из многих коньюгированных белков, простетической группой которых являются углеводы – преимущественно гексозы и гексозамины. Эти белки называют **гликопротеинами**. Около 2/3 всего количества глюкозы плазмы присутствует в связанной форме в составе гликопротеинов. Эту связанную глюкозу невозможно определить с помощью клинических проб на сахар в плазме, лишенной белков; она может быть измерена лишь после отделения от белков методом кислотного гидролиза (в этом случае ее концентрация составляет 0,8–1,65 г/л). К субфракции гликопротеинов относится еще одна группа углеводсодержащих белков – *протеогликаны* (мукопротеины), в состав которых входят мукополисахариды.

К другим белкам, выделяющимся вместе с α_1-глобулинами, относятся *тироксин-связывающий белок*, (*витамин* B_{12})-связывающий *глобулин* (*транскобаламин*), *билирубин-связывающий глобулин* и кортизол-связывающий глобулин (*транскортин*).

Фракция **α_2-глобулинов** включает гаптоглобин, относящийся по химическому строению к протеогликанам, и медьсодержащий белок *церулоплазмин*. На каждую молекулу последнего приходится 8 атомов меди, обусловливающих оксидазную активность этого белка. Церулоплазмин связывает около 90% всей меди, содержащейся в плазме (однако с током крови к клеткам переносится медь, связанная не церулоплазмином, а альбумином).

К **β-глобулинам** относятся основные белковые переносчики липидов и полисахаридов. Важное значение липопротеинов состоит в том, что они удерживают в растворе нерастворимые в воде жиры и липоиды и обеспечивают тем самым их перенос кровью. Около 75% всех жиров и липоидов плазмы входят в состав липопротеинов. Небольшие количества липопротеинов обнаруживаются и во фракции α_1-глобулинов, однако большинство относится к β-глобулинам; главный из них – это β_1-липопротеин, молекула которого на 77% состоит из липидов. Исследование липопротеинов плазмы методом ультрацентрифугирования и электрофореза (электрофоретическая подвижность липопротеинов обусловлена их белковым компонентом) – это важное средство диагностики различных форм *гиперлипопротеинемий* (см. учебники биохимии). Кроме липопротеинов к β-глобулинам относится группа металлсодержащих белков, один из которых – *трансферрин* – служит переносчиком меди и, что особенно важно, железа. Каждая молекула трансферрина содержит два атома трехвалентного железа; именно трансферрин обеспечивает транспорт этого элемента кровью. В норме трансферрин плазмы лишь на 30% насыщен железом, и содержание железа составляет 1 мг Fe^{3+} на 1 л плазмы.

К неоднородной группе **γ-глобулинов** относятся белки с самой низкой электрофоретической подвижностью: их изоэлектрические точки ближе к нейтральному значению pH, чем у других белков плазмы (табл. 18.3). Данная группа включает большинство защитных и обезвреживающих веществ крови (иммуноглобулинов). Поскольку потребности в белках, выполняющих такие специфические функции, бывают различны, размеры и состав фракции γ-глобулинов существенно варьируют. Почти при всех заболеваниях, особенно воспалительных, содержание γ-глобулинов в плазме повышается. При этом общее количество белков плазмы обычно остается приблизительно тем же, так как повышение содержания γ-глобулинов сопровождается примерно равным уменьшением фракции альбумина; в результате так называемый *альбумин-глобулиновый коэффициент* снижается. К γ-глобулинам относятся также агглютинины крови, называемые анти-А и анти-В.

Фибриноген выявляется в виде узкой отдельной полосы, расположенной между полосами β- и γ-глобулинов. Этот белок представляет собой растворимый предшественник фибрина; последний превращается в нерастворимую форму, обеспечивая образование сгустка крови (с. 432). Молекула фибриногена имеет удлиненную форму (соотношение длина / ширина равно 17:1). Высокая вязкость растворов фибриногена обусловлена тенденцией его молекул образовывать агрегаты в виде «ниток бус».

Характерные изменения фракции фибриногена обнаруживаются лишь при некоторых редких заболеваниях, поэтому электрофоретически выявляемые сдвиги в содержании этого белка не имеют большого диагностического значения. Кроме того, при электрофорезе на бумаге подвижность удлиненной молекулы фибриногена в большей степени зависит от свойств бумаги, чем подвижность других белков плазмы. Из этих соображений при электрофорезе белков крови на бумаге, применяемом в клиниках, обычно используют не плазму, а сыворотку, в результате чего на типичной электрофореграмме полоса фибриногена отсутствует (рис. 18.4).

Синтез и оборот белков плазмы. При нормальном питании в организме человека за сутки вырабатывается около 17 г альбумина и 5 г глобулина. Период полураспада альбумина у человека равен 10–15 сут, а глобулина – примерно 5 сут; это означает, что за такой срок 50% общего количества белка сменяется новосинтезированным.

Вещества, транспортируемые плазмой крови

Как было показано в предыдущих разделах, *неорганические электролиты* и *белки* плазмы уже самим своим присутствием оказывают огромное влияние на ее важнейшие функции. В этом смысле данные вещества можно считать *функциональными элементами плазмы.*

Существует и другая группа компонентов плазмы – вещества, которые просто переносятся плазмой и в физиологических концентрациях мало влияют на ее свойства. Для таких веществ плазма служит прежде всего переносчиком. Эта неоднородная группа включает: а) *питательные вещества, витамины* и *микроэлементы*; б) *промежуточные продукты обмена*; в) *гормоны* и *ферменты*; г) *вещества, подлежащие выведению.*

Питательные вещества, витамины и микроэлементы. Самая крупная (по массе) фракция питательных веществ, транспортируемых плазмой, – это **липиды** (липидами называют все соединения, растворимые в эфире: жиры, липоиды и стероиды), однако содержание этих веществ в плазме варьирует в широких пределах (табл. 18.4).

После приема жирной пищи содержание липидов в крови может достигать 20 г/л, и плазма в этом случае приобретает молочно-белый цвет (*липемия*). Около 80% всех жирных кислот (глицериды, фосфолипиды и эфиры холестерола) образуют липопротеиновые комплексы, связываясь с глобулинами. Неэтерифицированные жирные кислоты соединяются преимущественно с альбумином. В отличие от липидов, содержание которых в плазме варьирует в зависимости от особенностей обмена веществ в данный момент, концентрация важнейшего из углеводов – **глюкозы** поддерживается на относительно постоянном уровне 0,8–1,2 г/л (4–7 ммоль/л), хотя скорости ее поглощения клетками и утилизации подвержены значительным колебаниям. К питательным веществам, переносящимся кровью, относятся также **аминокислоты**, среднее содержание которых в плазме составляет около 0,04 г/л. Источником аминокислот служат прежде всего белки пищи.

В плазме крови постоянно присутствуют все **витамины** (с. 730) и важные питательные вещества, обладающие свойствами витаминов (например, холин). Концентрация этих веществ в плазме варьирует, причем зависит не только от содержания их в пище и синтеза кишечной флорой, а для ряда витаминов определяется, кроме того, особыми факторами, облегчающими их всасывание. Так, всасывание витамина B_{12} зависит от «внутреннего фактора» Кастла. Многие витамины свободно циркулируют в плазме, однако некоторые из них, особенно жирорастворимые и ряд водорастворимых (например, витамин B_{12}), связываются белками.

Таблица 18.4. Содержание небелкового азота и липидов в плазме крови человека, г/л [27]

Азотсодержащее вещество	Среднее значение	Границы нормы
Мочевина	0,14	0,1–0,2
Аминокислоты	0,05	0,03–0,07
Мочевая кислота	0,017	0,01–0,023
Креатинин	0,005	0,004–0,005
Аммоний	0,002	0,001–0,002
Общий небелковый азот	0,25	0,22–0,30
Жиры		
Нейтральный жир		0–4,5
Жирные кислоты		2–4,5
Стероиды		
Холестерол		1,2–3,5
Свободный холестерол		0,4–0,7
Желчные кислоты		0,002–0,03
Соли желчных кислот		0,05–0,12
Фосфолипиды, общее содержание		1,5–2,5
Лецитин		1,0–2,0
Кефалин		0–0,3
Сфингомиелин		0,1–0,3
Общее содержание эфирорастворимых веществ		3,8–6,8

Микроэлементами называют элементы, необходимые для построения структурных молекул, гормонов и т. п. Один из важнейших микроэлементов – это *железо*. Оно всасывается в кишечнике в виде белкового комплекса – *мукозального трансферрина* [33], причем скорость всасывания зависит не от снабжения, а от потребности в нем организма.

Большая часть других металлов, относящихся к микроэлементам, циркулирует в плазме в составе металлсодержащих белков (металлопротеинов). Так, 90% меди связано с белком *церулоплазмином* (см. с. 420). Кобальт является важным компонентом витамина B_{12} (*кобаламина*). Практически весь иод присутствует в составе комплекса с так называемым *тироксин-связывающим белком* (с. 420).

Промежуточные продукты метаболизма. Из всех интермедиатов в наибольшем количестве в плазме присутствует **молочная кислота**. Содержание ее увеличивается при недостатке кислорода и интенсивной мышечной нагрузке. К органическим кислотам, постоянно присутствующим в крови, относится и **пировиноградная кислота**. Она образуется в результате метаболизма аминокислот и углеводов и поэтому играет ключевую роль в энергетическом обмене.

Гормоны и ферменты. Соединения этой группы представлены белками, полипептидами, аминами, амидами и стероидами.

Конечные продукты обмена (шлаки), которые не могут быть использованы и подлежат удалению из организма. Важнейшие из них – это *диоксид углерода, мочевина, мочевая кислота, креатинин, билирубин* и *аммиак*. Все эти вещества, за исключением диоксида углерода, содержат азот и выводятся почками. При нарушении функции по-

чек уровень азотсодержащих продуктов обмена в крови увеличивается. Этот уровень измеряют по методу Кьельдаля, позволяющему определить содержание азота в плазме после осаждения из нее белков. Данный параметр используется при диагностике заболеваний почек. Для практических целей считают, что уровень **небелкового азота (НБА)**, определяемый по методу Кьельдаля, соответствует содержанию азота в шлаках, однако около 1/5 общего НБА приходится на долю аминокислот, не являющихся шлаками. В табл. 18.4 перечислены основные компоненты плазмы, содержащие НБА.

18.3. Эритроциты

Число, форма и размеры

На долю клеточных элементов приходится 44% общего объема крови. Самые многочисленные из них – красные кровяные тельца, или эритроциты. *У мужчин в 1 мкл крови содержится в среднем 5,1 млн., а у женщин – 4,6 млн. эритроцитов.* Основной составной частью эритроцитов кроме воды служит белок гемоглобин (разд. 20.1), на долю которого приходится 34% общей массы и 90% массы высушенных эритроцитов, т.е. бóльшая часть их массы.

В детском возрасте число эритроцитов постепенно меняется. У новорожденных оно довольно высоко (5,5 млн./мкл крови), что обусловлено перемещением крови из плаценты в кровоток ребенка во время родов и значительной потерей воды в дальнейшем. В последующие месяцы организм ребенка растет, но новые эритроциты не образуются; этим обусловлен «спад третьего месяца» (к третьему месяцу жизни число эритроцитов снижается до 3,5 млн./мкл крови). У детей дошкольного и школьного возраста число эритроцитов несколько меньше, чем у женщин [6].

Форма и размеры эритроцитов. Эритроциты человека – это безъядерные плоские клетки, имеющие форму дисков. Их максимальная толщина (в области краев) составляет всего 2 мкм. Распределение их по диаметру у здорового человека соответствует кривой нормального распределения, или **кри-**

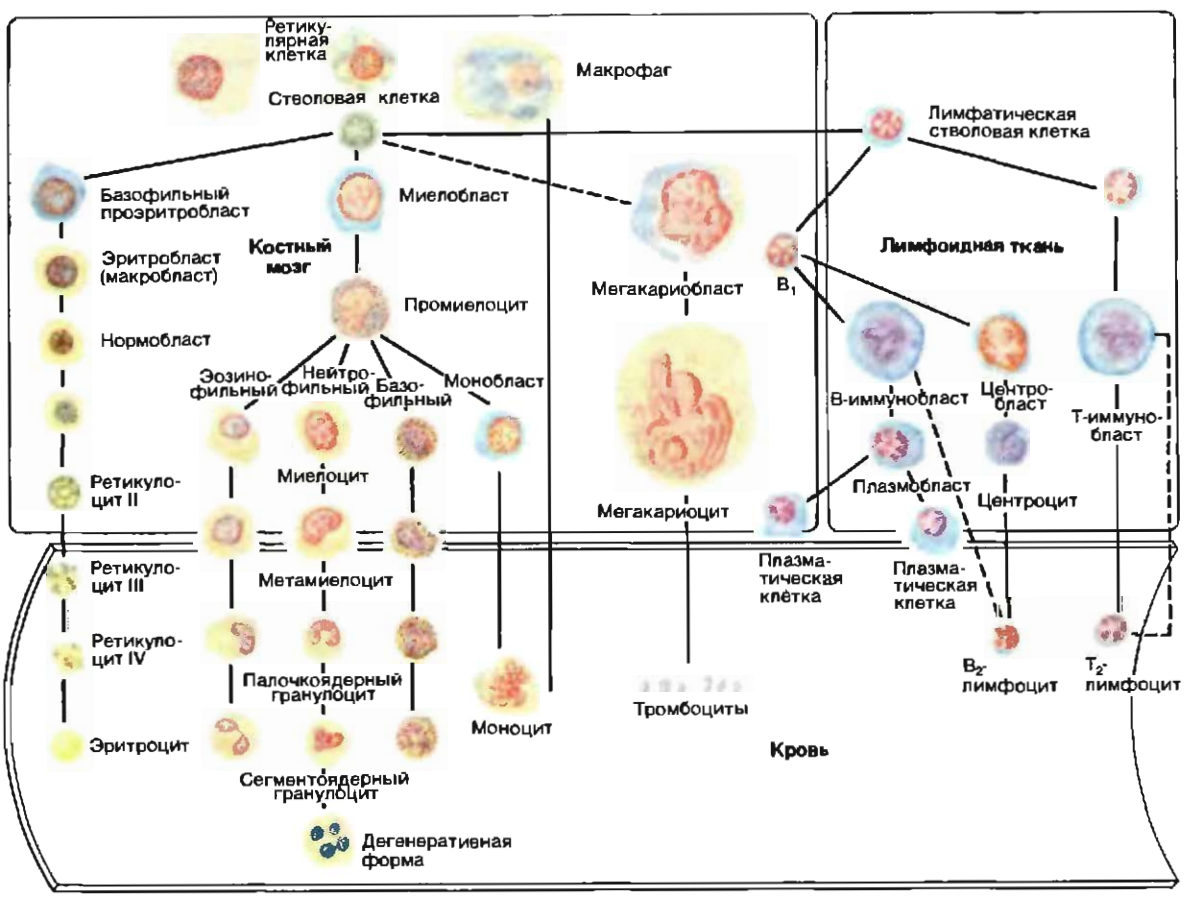


Рис. 18.5. Клетки периферической крови и их предшественники в кроветворных органах – костном мозгу и лимфатической системе (по [2])

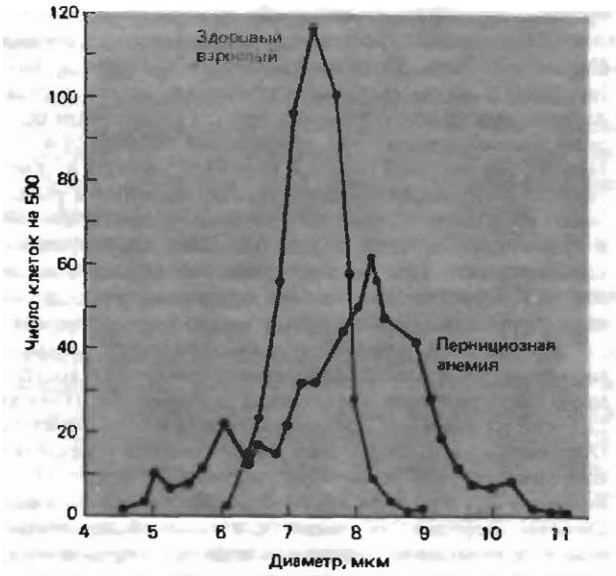


Рис. 18.6. Кривая Прайс–Джонса. Распределение диаметров эритроцитов у здорового человека (*красная линия*) и у больного пернициозной анемией (*черная линия*) (по [38] с изменениями)

вой Прайс–Джонса (рис. 18.6). Средняя величина диаметра эритроцита (*нормоцита*) у взрослого человека равна 7,5 мкм. Благодаря двояковыгнутой форме нормоцита его поверхность больше, чем если бы он имел форму шара. Общая площадь поверхности эритроцитов взрослого человека составляет около 3800 м^2. Особая форма эритроцитов способствует выполнению ими основной функции – переноса дыхательных газов (с. 609), так как при такой форме диффузионная поверхность увеличивается, а диффузионное расстояние уменьшается. Кроме того, благодаря своей форме эритроциты обладают большей способностью к обратимой деформации при прохождении через узкие изогнутые капилляры. По мере старения клеток *пластичность эритроцитов* уменьшается. Пластичность понижена также у эритроцитов с патологически измененной формой (например, у *сфероцитов* и *серповидных эритроцитов*), что является одной из причин задержки и разрушения таких клеток в ретикулярной ткани селезенки.

Методы подсчета эритроцитов. Для подсчета точно отмеренное количество капиллярной крови разводят изотоническим солевым раствором в 100–200 раз. Под микроскопом подсчитывают число клеток в определенном объеме такой суспензии. Для определения общего числа клеток в исходной крови производят пересчет с учетом разведения.

В последнее время все чаще используют более точные методы подсчета, без использования микроскопа. Содержание эритроцитов в растворе определяют по степени рассеяния проходящего через него светового луча или по изменению электрической проводимости в тонкой трубке при прохождении через нее клеток.

При нарушении эритропоэза происходит сдвиг кривой Прайс–Джонса вправо; здесь речь идет о **макроцитозе**, т. е. о значительном увеличении числа эритроцитов с диаметром, превышающим 8 мкм. При пернициозной анемии диаметр отдельных эритроцитов (мегалоцитов) иногда превышает 12 мкм. Сдвиг кривой Прайс–Джонса влево (т. е. существенное увеличение числа красных кровяных клеток с диаметром менее 6 мкм) называют *микроцитозом*. В этом случае в крови обнаруживаются карликовые эритроциты с укороченным сроком жизни; диаметр их может составлять всего 2,2 мкм. Более пологая форма кривой Прайс–Джонса в результате увеличения числа как макроцитов, так и микроцитов характерна для *анизоцитоза*. Пернициозная анемия и талассемия сопровождаются *пойкилоцитозом* – состоянием, при котором встречаются эритроциты разной необычной формы. К эритроцитам с характерной патологически измененной формой относятся круглые сфероциты (при сфероцитозе) и серповидные эритроциты (при серповидноклеточной анемии).

Образование, продолжительность жизни и разрушение эритроцитов

Эритропоэз. Эритроциты образуются в кроветворных тканях – желточном мешке у эмбриона, печени и селезенке у плода и красном костном мозгу плоских костей у взрослого. Во всех этих органах содержатся так называемые *плюрипотентные стволовые клетки* – общие предшественники всех клеток крови. На следующем (по степени дифференцировки) уровне находятся *коммитированные предшественники*, из которых уже может развиваться только один тип клеток крови (эритроциты, моноциты, гранулоциты, тромбоциты или лимфоциты). Пройдя еще несколько стадий дифференцировки и созревания, юные безъядерные эритроциты выходят из костного мозга в виде так называемых *ретикулоцитов* (рис. 18.5).

Созревшие эритроциты циркулируют в крови в течение 100–120 дней, после чего фагоцитируются клетками ретикулоэндотелиальной системы костного мозга (а при патологии – также печени и селезенки). Однако не только эти органы, но и любая другая ткань способна разрушать кровяные тельца, о чем свидетельствует постепенное исчезновение «синяков» (подкожных кровоизлияний). В организме взрослого человека насчитывается $25 \cdot 10^{12}$ эритроцитов, и каждые 24 ч обновляется примерно 0,8% их числа. Это означает, что *за 1 мин образуется* $160 \cdot 10^6$ *эритроцитов*.

После кровопотери и при патологическом укорочении жизни эритроцитов скорость эритропоэза может возрастать в несколько раз. Мощным стимулятором эритропоэза служит снижение парциального давления O_2 (т. е. несоответствие между потребностью ткани в кислороде и его поступлением). При этом возрастает содержание в плазме особого

вещества, ускоряющего эритропоэз,– **эритропоэтина**. У человека эритропоэтин представляет собой термостабильный гликопротеин с молекулярной массой около 34 000 и содержанием сахара 30%. Белковая часть эритропоэтина включает 165 аминокислотных остатков; недавно была установлена его аминокислотная последовательность. Главную роль в синтезе эритропоэтина играют почки [34]; при двусторонней нефрэктомии концентрация эритропоэтина в крови резко снижается. Синтез эритропоэтина угнетается также при различных почечных заболеваниях. Раньше считалось, что почки сами по себе не вырабатывают эритропоэтин, а выделяют некий фермент, расщепляющий глобулин плазмы с образованием этого гормона. Однако недавно было показано, что в почках содержится как активный эритропоэтин, так и матричная РНК (мРНК), управляющая его синтезом. В небольших количествах эритропоэтин образуется и в других органах – в основном в печени.

Эритропоэтин стимулирует дифференцировку и ускоряет размножение предшественников эритроцитов в костном мозгу (рис. 18.5, с. 424). Все это приводит к возрастанию числа гемоглобин-образующих эритробластов. Действие эритропоэтина усиливается многими другими гормонами, в том числе – *андрогенами*, *тироксином* и *гормоном роста*. Различия в числе эритроцитов и содержании гемоглобина в крови мужчин и женщин (см. выше) обусловлены тем, что андрогены усиливают эритропоэз, а эстрогены его тормозят.

Ретикулоциты. Подсчет ретикулоцитов в крови (рис. 18.5) может дать важную для диагностики и лечения информацию о состоянии эритропоэза. Эти клетки служат непосредственными предшественниками эритроцитов. В отличие от эритроцитов, в которых при световой микроскопии не выявляются клеточные структуры, в ретикулоцитах методом прижизненного окрашивания (например, бриллиантовым крезоловым синим) можно обнаружить гранулярные или нитевидные структуры. Эти юные клетки крови выявляются как в костном мозгу, так и в периферической крови. В норме ретикулоциты составляют 0,5–1% общего числа эритроцитов крови; при ускорении эритропоэза доля ретикулоцитов возрастает, а при его замедлении снижается. В случаях усиленного разрушения эритроцитов число ретикулоцитов может превышать 50%. При резко ускоренном эритропоэзе в крови иногда появляются даже нормобласты.

«Анемия» дословно означает «бескровие». В клинике этим термином обозначают прежде всего снижение способности крови переносить кислород в связи с недостатком гемоглобина. При анемии может уменьшаться либо число эритроцитов, либо содержание в них гемоглобина, либо и то, и другое. Термин «анемия» не указывает на причины недостатка гемоглобина.

Чаще всего встречается *железодефицитная анемия*. Она может быть следствием недостатка железа в пище (особенно у детей), нарушения всасывания железа в пищеварительном тракте (например, при так называемом синдроме мальабсорбции) или хронической кровопотери (например, при язвенной болезни, опухолях, полипах и дивертикулах желудочно-кишечного тракта, варикозном расширении вен пищевода, глистной инвазии, распространенной в тропических странах, и при обильных менструальных кровотечениях). При железодефицитной анемии в крови содержатся мелкие эритроциты с пониженным содержанием гемоглобина (*гипохромная микроцитарная анемия*).

Другой вид анемии – *мегалобластическая анемия* – характеризуется прежде всего наличием в крови и костном мозгу патологически увеличенных эритроцитов (мегалоцитов) и их незрелых предшественников (мегалобластов). Образование этих гигантских клеток связано с недостатком веществ, способствующих созреванию эритроцитов – витамина B_{12} (при пернициозной анемии) и/или фолиевой кислоты. Дефицит этих веществ, вызванный недостаточным содержанием их в пище или плохой всасываемостью, приводит к замедлению деления клеток, хотя скорость роста последних при этом почти не меняется; в результате образуются патологически увеличенные клетки. Анемия в этом случае возникает из-за того, что продолжительность жизни мегалоцитов по сравнению с эритроцитами меньше, а также из-за медленного созревания эритроцитов.

При некоторых патологических состояниях вследствие повышенной хрупкости эритроцитов возрастает скорость гемолиза. Если образование эритроцитов при этом не компенсирует их ускоренного разрушения, возникает *гемолитическая анемия*. Подобные состояния наблюдаются при врожденных формах сфероцитоза и таких наследственных заболеваниях, как серповидноклеточная анемия и талассемия. К этой же категории относятся анемия при малярии, ускоренный гемолиз в результате аутоиммунных реакций (с. 447) и эритробластоз новорожденных (анемия, связанная с резус-несовместимостью; см. ниже).

Для *апластических анемий* и *панцитопении* характерно угнетение костномозгового кроветворения несмотря на нормальное содержание всех необходимых веществ. При апластической анемии подавляется только эритропоэз, а в случае панцитопении уменьшается содержание всех клеток крови, вырабатываемых костным мозгом. Апластические анемии могут быть как наследственными (анемия Даймонда–Блекфена, синдром Фанкони), так и приобретенными (идиопатическими). Угнетение кроветворения при панцитопениях может быть связано с поражением костного мозга ионизирующим излучением (под действием рентгеновских лучей или радиоактивных элементов), клеточными ядами (цитостатиками, бензолом и т. д.) или метастазами опухолей, разрастающимися на месте нормальной ткани.

Метаболизм и свойства мембран эритроцитов

Обмен веществ зрелых безъядерных эритроцитов направлен на обеспечение их функции как переносчиков кислорода, а также их участия в переносе

диоксида углерода. В связи с этим метаболизм эритроцитов отличается от метаболизма других клеток. Он должен прежде всего поддерживать способность эритроцита обратимо связывать кислород, для чего необходимо восстановление иона железа в составе гема. Двухвалентное железо в нем постоянно переходит в трехвалентное вследствие спонтанного окисления и, для того чтобы могло происходить связывание кислорода, Fe(III) должно быть восстановлено в Fe(II).

Содержащие ядро предшественники эритроцитов обладают обычным набором ферментов, необходимым как для получения энергии в результате окислительных процессов, так и для синтеза белков. В зрелых же эритроцитах может идти лишь гликолиз, основным субстратом которого служит глюкоза. Главным источником энергии в эритроцитах, как и в других клетках, является АТФ. Это вещество необходимо, в частности, для активного транспорта ионов через мембрану эритроцитов, т. е. для поддержания внутриклеточного градиента концентрации ионов. Наряду с синтезом АТФ в процессе гликолиза в эритроцитах происходит также образование восстановителей – НАДН (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид) и НАДФН (восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат, образующийся в пентозофосфатном цикле). НАДН используется для вышеупомянутого восстановления **метгемоглобина** в гемоглобин, способный связывать кислород, а НАДФН – для восстановления глутатиона. Легко окисляющийся глутатион защищает от окисления и инактивации ряд важных ферментов, содержащих SH-группы (в частности, ферменты, связанные с молекулой гемоглобина и клеточной мембраной).

Мембрана эритроцита представляет собой пластичную молекулярную мозаику, состоящую из белков, липо- и гликопротеинов и, возможно, чисто липидных участков. Толщина ее составляет около 10 нм; она примерно в миллион раз более проницаема для анионов, чем для катионов. Перенос веществ через мембрану совершается в зависимости от их химических свойств разными способами: либо гидродинамически (путем диффузии), когда вещества в виде раствора проходят через заполненные водой мембранные поры, либо, если вещества растворимы в жирах, путем проникновения через липидные участки. Некоторые вещества могут взаимодействовать со встроенными в мембрану молекулами-переносчиками, образуя с ними легкообратимую связь, и в дальнейшем либо пассивно, либо в результате так называемого активного транспорта проходить через мембрану (с. 14).

Особые физико-химические свойства эритроцитов

Пластичность. Нормальный эритроцит способен легко изменять свою форму под действием внешних сил. Именно благодаря этому эритроциты проходят через капилляры, внутренний диаметр которых меньше поперечника свободного эритроцита (7,5 мкм). Вследствие такой пластичности эритроцитов относительная вязкость крови в мелких сосудах существенно меньше, чем в сосудах, диаметр которых намного превышает 7,5 мкм. Это свойство эритроцитов связано с наличием в них гемоглобина типа А (с. 606). При некоторых наследственных гемоглобинопатиях эритроциты становятся более жесткими, что ведет к нарушению кровотока.

Осмотические свойства. Содержание белков в эритроцитах выше, а низкомолекулярных веществ ниже, чем в плазме. Осмотическое давление, создаваемое высокой внутриклеточной концентрацией белков, в значительной степени компенсируется малой концентрацией низкомолекулярных веществ, поэтому осмотическое давление в эритроцитах лишь немногим выше, чем в плазме: величина его как раз достаточна для обеспечения нормального тургора этих клеток. Мембрана эритроцита в принципе проницаема для малых молекул и ионов (для разных в разной степени). По причине этой проницаемости ингибирование активного транспорта ионов (активно переносятся через мембрану Na^+ и K^+: Na^+ – из клетки, а K^+ – в клетку; рис. 18.2) приводит к снижению их трансмембранных концентрационных градиентов. Высокое внутриклеточное содержание белков, которое при этом остается постоянным, перестает компенсироваться, и осмотическое давление в эритроците возрастает.

В результате вода начинает поступать в эритроцит; это продолжается до тех пор, пока его мембрана не лопнет и гемоглобин не выйдет в плазму. Процесс называется **осмотическим** (коллоидно-осмотическим) **гемолизом**. Если внеклеточная жидкость лишь умеренно гипотонична, эритроциты набухают и приобретают форму, близкую к сферической (сфероциты). Напротив, в гипертонической среде они теряют воду и *сморщиваются* (рис. 18.7).

Изучение **осмотической резистентности** эритроцитов в средах с нарастающей гипотоничностью показало, что при ряде заболеваний (в частности, при некоторых видах анемий) их осмотическая резистентность изменяется. Из кривой на рис. 18.8 видно, что 50% эритроцитов здорового человека гемолизируются в растворе NaCl **при его концентрации** 4,3 г/л.

Осмотический гемолиз эритроцитов наступает также в изотонических растворах веществ, легко проникающих через их мембраны (например, в растворе мочевины). **Мочевина** равномерно распределяется между эритроцитом и внешней средой. Поскольку клеточная мембрана задерживает крупные молекулы внутри эритроцита, осмотическое давление в нем становится больше, чем во внешней среде; разница между внеклеточным и внутриклеточным осмотическим давлением в этом случае будет пропорциональна количеству поглощенной мочевины. В эритроцит начинает поступать вода, что приводит к разрыву мембраны. Гемолиз может наступить также в результате действия **веществ, растворяющих жиры** (например, хлороформа,

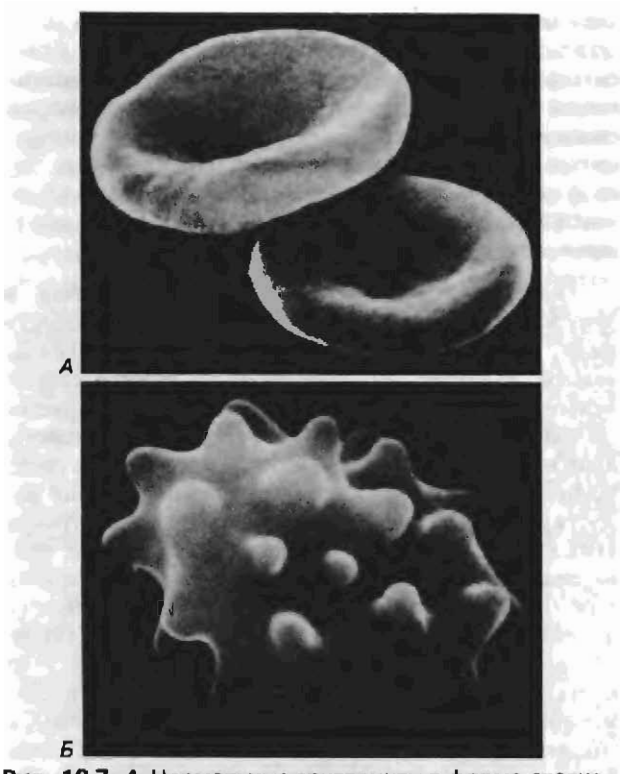


Рис. 18.7. *А.* Нормальные эритроциты в форме двояковогнутого диска. *Б.* Сморщенные эритроциты в гипертоническом солевом растворе [5]

эфира и т.п.). Эти вещества вымывают липиды из мембраны эритроцита, оставляя в нем отверстия. Гемолитическое действие мыл, сапонинов и синтетических моющих веществ обусловлено тем, что они снижают поверхностное натяжение между водной и липидной фазами мембраны. Это приводит к эмульгированию жиров, вымыванию их из мембраны и образованию в ней отверстий, через которые выходит содержимое клетки.

Скорость оседания эритроцитов. Удельная масса эритроцитов (1096) выше удельной массы плазмы (1027), поэтому в пробирке с кровью, лишенной возможности свертываться, они медленно оседают на дно. *Скорость оседания эритроцитов* (СОЭ) у здорового мужчины за первый час составляет 3–6 мм, а у женщины – 8–10 мм. При некоторых патологических состояниях (в частности, при воспалительных заболеваниях и при опухолях, сопровождающихся усиленным распадом тканей) СОЭ бывает повышена главным образом за счет тенденции эритроцитов образовывать *агрегаты*. Сопротивление таких агрегатов трению меньше, чем суммарное сопротивление составляющих их элементов, так как при образовании агрегатов снижается отношение поверхности к объему; в связи с этим они быстрее оседают.

На СОЭ влияет прежде всего белковый состав плазмы крови. Эритроциты больного с повышенной СОЭ, как правило, оседают с нормальной скоростью в плазме крови той же группы от здорового человека. Напротив, эритроциты здорового индивида оседают в плазме больного с повышенной скоростью. СОЭ снижается при увеличении содержания в плазме альбумина и повышается при увеличении концентраций фибриногена, гаптоглобина, церулоплазмина и α- и β-липопротеинов, а также *парапротеинов* – иммуноглобулинов, образующихся в избытке при некоторых патологических состояниях (см. учебники биохимии и иммунологии). Каждый из этих факторов может усиливать влияние другого. Белки плазмы, ускоряющие оседание эритроцитов, называются *агломеринами*. Тем, что альбумин и глобулины оказывают на СОЭ противоположные действия, объясняется давно известный эффект повышения СОЭ при сдвиге альбумин-глобулинового коэффициента в сторону увеличения количества глобулинов.

СОЭ повышается при значительном уменьшении числа эритроцитов (гематокрита), так как при этом снижается вязкость крови; при увеличении же гематокрита наблюдается обратная картина. Если форма эритроцитов либо изменена (например, при серповидноклеточной анемии), либо сильно варьирует (последнее состояние называется *пойкилоцитозом* и встречается, в частности, при пернициозной анемии), то агрегация эритроцитов подавляется и СОЭ снижается. Многие стероидные гормоны (эстрогены, глюкокортикоиды) и лекарственные вещества (например, салицилаты) вызывают повышение СОЭ.

Измерение СОЭ чаще всего производят по методу Вестергрена. Для этого шприцем на 2 мл, содержащим 0,4 мл 3,8%-ного раствора цитрата Na (для предупреждения свертывания), из локтевой вены берут 1,6 мл крови. Пробирку с внутренним диаметром 2,5 мм, отградуированную в миллиметрах на отрезке 200 мм (так называемую пробирку Вестергрена), заполняют полученным раствором до нулевой отметки и укрепляют в вертикальном положении. Через некоторое время (обычно через 1 или 2 ч) отмечают высоту столбика жидкости, не содержащего эритроцитов (супернатанта).

18.4. Лейкоциты

Общие свойства и образование лейкоцитов

Число лейкоцитов. Лейкоциты, или белые (бесцветные) кровяные тельца, – это клетки с ядрами, не содержащие гемоглобина. В *1 мкл крови* здорового человека содержится *от 4 до 10 тыс.* лейкоцитов. В отличие от эритроцитов, число которых в крови здорового человека относительно постоянно, численность лейкоцитов значительно колеблется в зависимости от времени суток и функционального состояния организма. **Лейкоцитозом** называется состояние, при котором содержание белых кровяных телец превышает 10 000 в 1 мкл крови; если же их меньше 4000 в 1 мкл, говорят о **лейкопении.**

Лейкоцитоз чаще всего наблюдается при воспалительных заболеваниях и в наиболее тяжелой форме – при лейкозах.

Лейкоциты – это не однородные клетки: на основании морфологических особенностей, выполняемых функций и места зарождения выделяют три основные группы лейкоцитов – **гранулоциты, моноциты и лимфоциты** (табл. 18.5; рис. 18.6). Все они, как и эритроциты, происходят от *плюрипотентных стволовых кроветворных (гемопоэтических) клеток*. Гранулоциты и моноциты образуются в костном мозгу под влиянием некоторых гормоноподобных гликопротеинов мезенхимального происхождения («колониестимулирующие факторы», КСФ). Структура этих веществ изучена лишь частично. Предшественники лимфоцитов первыми ответвляются от общего древа стволовых клеток (рис. 18.5); формируются же лимфоциты во вторичных лимфатических органах (с. 440). Специфическим фактором роста для лимфоцитов служит *интерлейкин-2*, который в свою очередь продуцируется лимфоцитами, активированными антигеном.

У новорожденных и детей, как правило, содержание лейкоцитов выше, чем у взрослых, и составляет около 10 000 в 1 мкл крови. Соотношения между различными группами лейкоцитов у них также иные: в раннем детстве относительно преобладают лимфоциты и моноциты.

Подсчет лейкоцитов производят под микроскопом таким же способом, как и подсчет эритроцитов. Поскольку лейкоцитов значительно меньше, чем эритроцитов, кровь для анализа разводят всего в 10 раз в калиброванной пипетке, содержащей 0,3%-ный раствор уксусной кислоты с добавлением метиленового синего. Уксусная кислота разрушает эритроциты, а ядра лейкоцитов окрашиваются в синий цвет. Затем 0,1 мкл раствора переносят в стандартную счетную камеру. Содержание лейкоцитов в 1 мкл крови вычисляют, исходя из объема камеры и степени разведения.

Миграция лейкоцитов. Все виды лейкоцитов способны к амебоидному движению, благодаря чему они могут выходить (мигрировать) через стенку кровеносных сосудов (этот процесс называют также *диапедезом*). Они обладают положительным хемотаксисом по отношению к бактериальным токсинам, продуктам распада бактерий или клеток организма и комплексам антиген–антитело. Лейкоциты способны окружать инородные тела и захватывать их в цитоплазму (*фагоцитоз*). В лейкоцитах каждого типа содержатся определенные ферменты, в том числе протеазы, пептидазы, диастазы, липазы и дезоксирибонуклеазы. Бóльшая часть (более 50%) лейкоцитов находится за пределами сосудистого русла, в межклеточном пространстве; более 30% присутствуют в костном мозгу. Очевидно, для всех лейкоцитов (за исключением базофилов) кровь играет прежде всего роль переносчика: она доставляет их от места образования (костного мозга и лимфатической ткани) к тем тканям, где они необходимы.

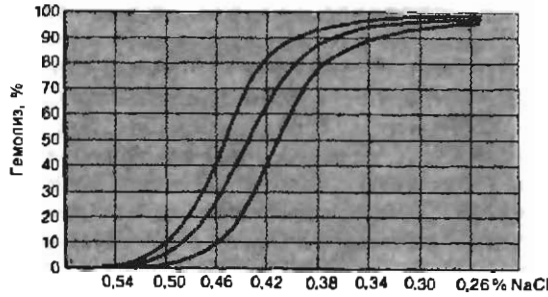


Рис. 18.8. Осмотическая резистентность эритроцитов (норма и диапазон отклонений) в крови, разведенной растворами NaCl в соотношении 1 : 40. По оси абсцисс – концентрация раствора в процентах (г/дл). По оси ординат – степень гемолиза (в процентах от полного), определяемая фотометрическим методом [16]

Гранулоциты

Название этих клеток связано с наличием в их цитоплазме гранул, выявляемых обычными методами фиксации и окрашивания. Все типы гранулоцитов образуются в костном мозгу, поэтому их называют клетками *миелоидного ряда*. Диаметр гранулоцитов в сухом мазке колеблется от 10 до 17 мкм. *Гранулоциты составляют около 60% (50%–70%) всех лейкоцитов крови.* Время пребывания гранулоцитов в кровеносном русле может быть очень мало; максимальное же время равно примерно 2 сут, т. е. сроку жизни этих клеток. В зависимости от тинкториальных свойств гранул гранулоциты подразделяют на *нейтрофильные, эозинофильные* и *базофильные*. Содержание этих трех форм в крови представлено в табл. 18.5.

Нейтрофильные гранулоциты. На долю нейтрофилов приходится около 50–70% всех лейкоцитов (и большая часть гранулоцитов); их абсолютное содержание равно примерно 4500 в 1 мкл крови. Их

Таблица 18.5. Содержание лейкоцитов в 1 мкл крови здорового человека (по [27])

	Среднее значение	%	Границы нормы
Гранулоциты			
Нейтрофилы	4150	(59)	712–7588
Эозинофилы	165	(2)	0–397
Базофилы	44	(<1)	0–112
Моноциты	456	(7)	66–846
Лимфоциты	2185	(31)	1029–3341
Все лейкоциты	7000		2800–11 200

называют также полиморфноядерными лейкоцитами. Время их нахождения в кровеносном русле очень мало (в среднем 6–8 ч), так как эти клетки быстро мигрируют в слизистые оболочки. Около 50% всех нейтрофилов, находящихся в кровеносных сосудах, не разносятся с током крови, а прилипают к стенкам сосудов, особенно в легких и селезенке [30]. Эти «резервные клетки» могут быстро мобилизовываться при стрессовых ситуациях (под действием гормонов кортизола и адреналина). При острых инфекционных заболеваниях число нейтрофилов в крови быстро нарастает.

Нейтрофильные гранулоциты – это самые важные элементы неспецифической защитной системы крови (см. также с. 446). Они способны получать энергию путем анаэробного гликолиза и поэтому могут существовать даже в тканях, бедных кислородом: воспаленных, отечных или плохо кровоснабжаемых. В таких тканях они продуцируют *цитотоксические* вещества, в состав которых входят свободные радикалы кислорода; подобные вещества разрушают клеточные оболочки. Нейтрофилы фагоцитируют бактерии и продукты распада тканей и разрушают их своими *лизосомными ферментами* (такими, как протеазы, пептидазы, оксидазы, дезоксирибонуклеазы и липазы). **Гной** состоит главным образом из нейтрофилов и их остатков. Лизосомные ферменты, высвобождающиеся при распаде нейтрофилов, вызывают размягчение окружающих тканей, т. е. *формирование гнойного очага (абсцесса)*.

Из клеточных мембран активированных нейтрофилов выделяется арахидоновая кислота – ненасыщенная жирная кислота, которая служит предшественником *лейкотриенов*, *тромбоксанов* и *простагландинов* [29]. Эта группа паракринных веществ (с. 412) играет важную роль в регуляции просвета и проницаемости кровеносных сосудов и в запуске таких процессов, как воспаление, боль и свертывание крови (см. ниже). Схема образования эйкозаноидов, имеющих наибольшее значение для функций крови, представлена на рис. 18.9.

По нейтрофилам можно определить пол человека: при наличии женского генотипа по меньшей мере 7 из 500 нейтрофилов содержат особые, специфические для пола образования – так называемые **барабанные палочки**, «головки» которых, диаметром 1,5–2 мкм, соединены с одним из сегментов ядра тонкими хроматиновыми мостиками (рис. 18.10). Этот признак пола может оказаться полезным, например, при решении вопроса о терапии в случаях аномалий развития первичных половых органов (гермафродитизма).

Эозинофильные гранулоциты. Содержание эозинофилов в крови равно 100–350 в 1 мкл (2–4% всех лейкоцитов периферической крови). Эта величина претерпевает выраженные суточные колебания: в конце второй половины дня и рано утром содержание эозинофилов примерно на 20% меньше среднего суточного, а в полночь приблизительно на 30% больше. Колебания связаны с уровнем секреции глюкокортикоидов корой надпочечников. Повышение содержания кортикоидов в крови приводит к снижению числа эозинофилов, и наоборот. Эозинофилы обладают способностью к фагоцитозу. Они содержат крупные овальные ацидофильные гранулы, состоящие из аминокислот, белков и липидов. Значительное увеличение числа эозинофилов (выше предела суточных колебаний) называют *эозинофи-*

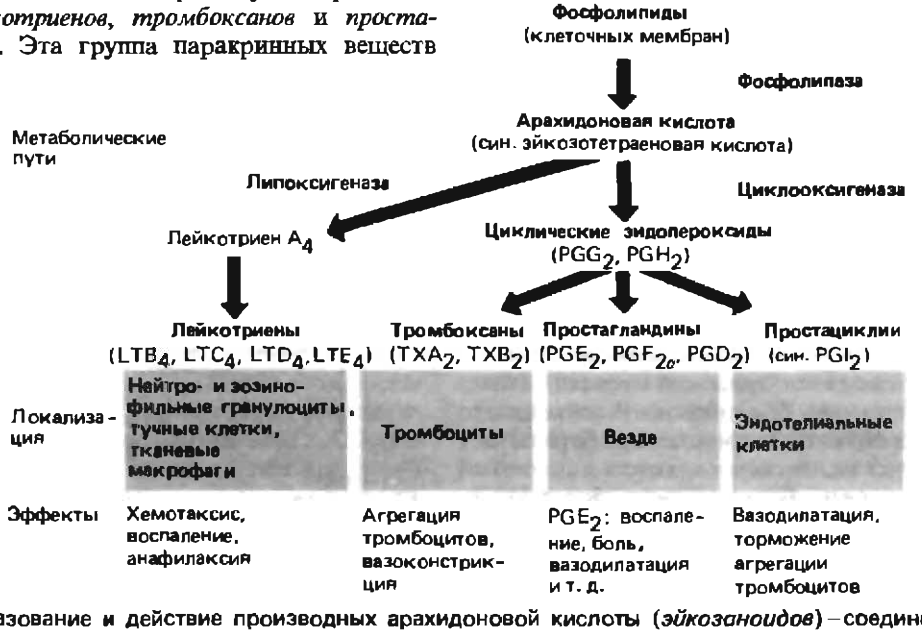


Рис. 18.9. Образование и действие производных арахидоновой кислоты (*эйкозаноидов*) – соединений, оказывающих паракринное влияние на функции крови. Изображенные на рисунке метаболические пути действуют и в других клетках организма, хотя их количественное соотношение может быть различным

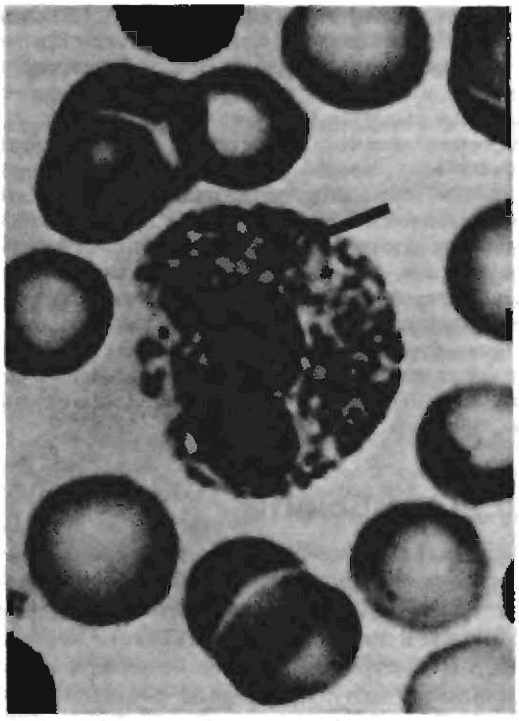


Рис. 18.10. Половой хроматин («барабанные палочки») в гранулоците женщины

лией. Особенно часто это состояние наблюдается при аллергических реакциях, глистных инвазиях и так называемых аутоиммунных заболеваниях, при которых в организме вырабатываются антитела против собственных клеток.

Базофильные гранулоциты. 0,5–1% всех лейкоцитов крови (около 50 клеток на 1 мкл) приходится на долю базофилов. Время присутствия этих клеток в кровеносном русле составляет в среднем 12 ч. Их диаметр в сухом мазке равен 7–11 мкм. Крупные гранулы в цитоплазме базофилов интенсивно окрашиваются основными красителями и содержат гепарин и гистамин в виде солеподобных соединений. Недавно было обнаружено, что после приема жирной пищи содержание базофилов в периферической крови увеличивается. Эти клетки *выделяют гепарин* и тем самым активируют **липолиз в сыворотке**, происходящий под действием так называемого *просветляющего фактора*. Возможно, гепарин представляет собой простетическую группу сывороточной липазы – фермента (или ферментного комплекса), разрывающего эфирные связи триглицеридов, соединенных с полипептидами в составе хиломикронов крови. В результате действия этого фермента плазма, мутность которой обусловлена наличием жиров, становится более прозрачной, а содержание в ней свободных жирных кислот повышается.

На поверхности базофилов расположены IgE-специфичные рецепторы, к которым присоединяются антитела IgE (с. 444). Последние в свою очередь могут связывать антигены (например, при воздействии пыльцы в случае *сенной лихорадки*). В результате образования на поверхности базофилов этого иммунного комплекса из гранул этих клеток высвобождается *гистамин*, вызывающий **аллергические реакции**, такие как расширение сосудов, покраснение кожи, зудящую сыпь и в некоторых случаях спазм бронхов.

Моноциты

Вторую группу лейкоцитов, не содержащих цитоплазматических гранул, составляют моноциты. Диаметр этих клеток в сухом мазке равен 12–20 мкм. *На долю моноцитов приходится 4–8% всех лейкоцитов крови* (в среднем 450 клеток в 1 мкл). Моноциты образуются в костном мозгу; в кровь выходят не окончательно созревшие клетки. Содержание неспецифической эстеразы в моноцитах выше, чем в прочих лейкоцитах. *У них более чем у каких-либо других форменных элементов крови выражена способность к фагоцитозу*. После 2–3-дневного пребывания в крови моноциты выходят в окружающие ткани; здесь они растут, и содержание в них лизосом и митохондрий увеличивается. Достигнув зрелости, моноциты превращаются в неподвижные клетки – *гистиоциты*, или **тканевые макрофаги**. Активированные моноциты и тканевые макрофаги продуцируют *цитотоксины*, *лейкотриены* (рис. 18.9), *интерлейкин-1* (с. 441), *интерфероны* (с. 447) и факторы, стимулирующие рост эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Вблизи воспалительного очага эти клетки могут размножаться делением. Гистиоциты образуют ограничивающий вал вокруг тех инородных тел, которые не могут быть разрушены (или слабо разрушаются) ферментами. Эти клетки всегда в больших количествах присутствуют в лимфатических узлах, стенках альвеол, а также синусах печени, селезенки и костного мозга.

Лимфоциты

В организме взрослого человека *25–40% всех лейкоцитов крови* составляют лимфоциты (1000–3000 клеток в 2 мкл), у детей доля этих клеток равна 50%. Состояние, при котором число лимфоцитов превышает этот уровень (т. е. более 4000 клеток в 1 мкл у взрослых и соответствующее увеличение у детей), называется *лимфоцитозом*; падение же содержания лимфоцитов ниже нормальной величины называется *лимфопенией*. Лимфоциты образуются во многих органах: лимфатических узлах,

миндалинах, пейеровых бляшках, червеобразном отростке, селезенке, вилочковой железе (тимусе) и костном мозгу. Лимфоциты являются функциональными элементами *специфической иммунной системы* (с. 440 и далее).

Если к культуре лимфоцитов, полученных из крови, добавить растительный белок *фитогемагглютинин*, то можно убедиться в том, что эти клетки, ранее считавшиеся высокодифференцированными и не способными к делению, значительно увеличиваются, начинают митотически делиться, интенсивно синтезировать РНК, ДНК, белки и ферменты. Очевидно, что подобные изменения, возникающие под действием антигенов in situ, играют специфическую защитную роль, так как способствуют усиленной выработке иммуноглобулинов.

Число лейкоцитов: методы подсчета и патологические сдвиги

Для *подсчета различных типов лейкоцитов* мазок на стекле взятой из капилляра крови высушивают на воздухе и окрашивают стандартной смесью кислых и основных красителей (например, по методу Гимза). Микроскопическое исследование при большом увеличении позволяет выявить различные типы клеток по признакам их строения и сродства к тем или иным красителям. Производят подсчет по крайней мере 100 лейкоцитов, и долю каждого из видов этих клеток выражают в процентах.

При **инфекционных заболеваниях** наблюдаются характерные изменения в соотношении различных форм лейкоцитов. Острые бактериальные инфекции сопровождаются нейтрофильным лейкоцитозом и снижением числа лимфоцитов и эозинофилов. В дальнейшем борьба с инфекцией вступает в стадию моноцитоза; это служит признаком победы организма над патогенными бактериями. Наконец, последняя стадия борьбы с патогенным агентом – это стадия очищения, в которой участвуют лимфоциты и эозинофилы. Хронические инфекционные заболевания сопровождаются лимфоцитозом.

В таблицах, используемых в клинике для оценки содержания различных форм лейкоцитов, клетки с менее сегментированными ядрами обычно указывают слева. Поэтому при относительном увеличении содержания этих клеток говорят о «сдвиге влево». Ранее полагали, что ядра более зрелых гранулоцитов состоят из большего числа сегментов, однако последние радиоавтографические исследования существование такой связи не подтвердили. Очевидно, степень сегментации ядра является генетически обусловленным свойством лейкоцитов (однако при ряде заболеваний, например пернициозной анемии, образуются гранулоциты с необычно большим числом сегментов).

Патологическое снижение числа лейкоцитов (*лейкопения* или – в наиболее тяжелой форме – *агранулоцитоз*) приводит к резкому угнетению защитных сил организма в борьбе с бактериальной инфекцией. При лейкопении прежде всего уменьшается число нейтрофилов. Уменьшение числа лейкоцитов может быть связано как с угнетением лейкопоэза, так и с усиленным удалением этих клеток из крови. Размножение стволовых клеток белого ростка и созревание их коммитированных предшественников в костном мозгу могут быть подавлены теми же физическими (ионизирующее излучение) и химическими (бензол, цитостатики и т. д.) факторами, что и продукция эритроцитов. Лейкопения наблюдается также при наиболее тяжелых острых инфекционных заболеваниях типа сепсиса или милиарного туберкулеза, сопровождающихся увеличением селезенки (спленомегалией).

Противоположное состояние – неконтролируемая, злокачественная пролиферация лейкоцитов – характерно для *лейкозов*. Лейкоциты, образующиеся при этом заболевании в избыточном количестве, как правило, малодифференцированы и не способны выполнять свои физиологические функции, в частности защиту организма от патогенных бактерий. Причины возникновения лейкозов у человека пока неизвестны. В зависимости от происхождения лейкозных клеток различают *лимфолейкоз*, при котором имеет место чрезмерная продукция лимфоцитов, и *миелолейкоз*, характеризующийся избыточной пролиферацией клеток миелоидного ряда (рис. 18.5, с. 422).

18.5. Тромбоциты

Содержание тромбоцитов, или кровяных пластинок, в крови здорового человека (определяемое по методу Фонио, наиболее часто используемому в клинической диагностике) составляет 150–300 тыс. в 1 мкл. Диаметр этих плоских безъядерных клеток неправильной округлой формы составляет (в направлении наибольшей длины) 1–4 мкм, а толщина – 0,5–0,75 мкм. Кровяные пластинки образуются в костном мозгу (рис. 18.5) путем отщепления участков цитоплазмы от гигантских клеток – *мегакариоцитов*; из каждой такой клетки может возникнуть до 1000 тромбоцитов. Образование кровяных пластинок, как и эритроцитов, регулируется гликопротеиновым гормоном, образуемым в почках, – **тромбопоэтином**. Тромбоциты циркулируют в крови в течение 5–11 дней и затем разрушаются в печени, легких и селезенке.

В крови тромбоциты пребывают в неактивированном состоянии. Их активация наступает в результате контакта с поверхностью и действия некоторых факторов свертывания. Активированные тромбоциты выделяют ряд веществ, необходимых для *гемостаза*.

При электронной микроскопии видна непосредственно примыкающая к оболочке тромбоцита область неструктурированной цитоплазмы – *гиаломер*. После активации в этой области становятся видны микрофиламенты, состоящие из актина, миозина и тропомиозина. Центральная часть тромбоцитов, или *грануломер*, содержит органеллы – митохондрии, пузырьки с гликогеном и гранулы. В тромбоцитах имеются гликолитические ферменты и ферменты пентозофосфатного цикла, цикла лимонной кислоты и дыхательной цепи. Они содержат также АТФазу и большое количество АТФ.

Гранулы тромбоцитов различаются по своей структуре и химическому составу. Выделяют «*электроноплотные*» *гранулы*, α-*гранулы* и *лизосомы*

Таблица 18.6. Вещества, содержащиеся в гранулах тромбоцитов [32]

Электроноплотные гранулы	α-Гранулы	Лизосомы
Анионы АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ, неорганический фосфат	*Белки, аналогичные плазменным* Фибриноген, факторы свертывания V и VIII, фибронектин, альбумин, калликреин, α_2-антиплазмин, тромбоспондин	*Кислые гидролазы* β-Гексозаминидаза β-Галактозидаза β-Глюкуронидаза β-Арабинозидаза β-Глицерофосфатаза, арилсульфатаза
Катионы Кальций, серотонин	*Специфические белки тромбоцитов* Фактор пластинок 4 (антигепарин), β-тромбоглобулин, фактор роста («фактор роста из тромбоцитов»)	

(табл. 18.6). Вещества, содержащиеся в электроноплотных и α-гранулах, высвобождаются при агрегации тромбоцитов и играют важную роль в свертывании крови (см. ниже). Значение лизосомных ферментов тромбоцитов до конца не выяснено. Особо важную роль в свертывании крови играет тромбоцитарный фактор 3 (фактор пластинок 3), однако, строго говоря, нельзя считать, что он «содержится в тромбоцитах» [32, 35]: этот фактор представляет собой фосфолипопротеиновый комплекс, входящий в состав их наружной оболочки. Тромбоциты, кроме того, способны выделять из клеточных мембран арахидоновую кислоту и превращать ее в *тромбоксаны* (рис. 18.9), которые в свою очередь повышают агрегационную активность тромбоцитов.

Некоторые данные указывают на то, что тромбоциты могут поглощать вещества, растворенные в плазме, и даже, возможно, способны к фагоцитозу неживых чужеродных частиц, вирусов и антител. Однако роль тромбоцитов в неспецифической защитной системе организма (с. 446), по-видимому, невелика.

Состояние, при котором число тромбоцитов в крови становится меньше 60 000 в 1 мкл, называется **тромбоцитопенией**. Оно сопровождается повышенной кровоточивостью, или *геморрагическим диатезом*. В некоторых случаях возникают мелкие точечные кровоизлияния, или *петехии*, из капилляров всех органов (*тромбоцитопеническая пурпура*). Тромбоцитопения может быть обусловлена либо недостаточной выработкой тромбоцитов (*амегакариоцитозом*), вызванной поражением костного мозга (например, под действием ионизирующей радиации, митотических ядов, опухолевых клеток или в результате хронических воспалительных заболеваний), либо их усиленным разрушением (например, при иммунных реакциях, вирусных инфекциях или коагулопатии потребления).

Существуют также врожденные геморрагические диатезы, при которых число тромбоцитов не изменено, однако их способность к накоплению α-гранул (*синдром серых пластинок*) или электроноплотных гранул (*болезнь пула накопления*) снижена.

18.6. Остановка кровотечения и свертывание крови

Гемостаз

Адгезия тромбоцитов. У здорового человека кровотечение из мелких сосудов при их ранении останавливается за 1–3 мин (так называемое *время кровотечения*). Этот **первичный гемостаз** почти целиком обусловлен сужением сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов. Адгезия (прилипание) тромбоцитов к волокнам соединительной ткани по краям раны обусловлена олигомерным гликопротеином, содержащимся в субэндотелии и кровяных пластинках,– **фактором Виллебранда** [40].

Фактор Виллебранда содержится также в плазме, где с ним связан фактор свертывания VIII (поэтому фактор Виллебранда раньше называли антигеном, связанным с фактором VIII). Фактор Виллебранда образует мостики между субэндотелиальными структурами и специфическими рецепторами (гликопротеином Ib) в мембране тромбоцитов. У больных с наследственным дефицитом гликопротеина Ib процесс адгезии тромбоцитов нарушается (*синдром Бернара–Сулье*).

В процессе адгезии *форма тромбоцитов меняется* – они становятся округлыми клетками с шиповидными отростками. Под влиянием АДФ (это вещество частично выделяется из поврежденных клеток) и адреналина повышается способность тромбоцитов к *агрегации* (вначале обратимой). При этом выделяются и начинают действовать агенты, содержащиеся в электроноплотных и α-гранулах (табл. 18.6). К этим веществам относятся серотонин (сосудосуживающий агент), катехоламины, хранящиеся в гранулах, и АДФ (в том числе образующийся из АТФ). В результате действия сосудосуживающих веществ просвет поврежденных сосудов уменьшается (возникает функциональная ишемия) и перекрывается массой тромбоцитов, прилипших к коллагеновым волокнам.

Необратимая агрегация тромбоцитов. Практически одновременно с вышеописанными процессами тромбин, образующийся в небольших количествах на этой стадии гемостаза под действием тканевого тромбопластина (см. ниже), инициирует необратимую агрегацию тромбоцитов. Реагируя со специфическими рецепторами в мембране тромбоцитов, тромбин вызывает *фосфорилирование внутриклеточных белков* и высвобождение ионов Ca^{2+}. Этот эффект усиливается в присутствии АДФ и коллагена. В результате активируется Ca^{2+}-зависимая фосфолипаза A_2, катализирующая выделение арахидоновой кислоты. Последняя под действием фермента *циклооксигеназы* превращается в циклические эндопероксиды PGG_2 и PGH_2, из которых образуются сравнительно малоэффективные тромбоксаны A_2 и B_2 (рис. 18.9 и 18.11). **Эндопероксиды и тромбоксан** A_2 инициируют необратимую агрегацию и распад еще большего числа тромбоцитов, из которых выделяются при этом вместе с содержимым биологически активные вещества. Кроме того, тромбоксан A_2 усиливает суживание сосудов. При распаде тромбоцитов в среду выходят фосфолипопротеины их мембраны [35]. Ниже мы рассмотрим важную роль этих липопротеинов, называемых в совокупности **тромбоцитарным фактором 3**, в свертывании крови.

Точная *последовательность* событий, происходящих при активации тромбоцитов, пока не выяснена. Это связано, в частности, с тем, что на некоторых этапах реакций существует *положительная обратная связь* – активированные тромбоциты выделяют вещества, которые в свою очередь вызывают активацию тромбоцитов. В качестве примеров можно привести действие АДФ и петлю обратной связи, включающей активацию тромбоцитарного фактора 3 и эффект тромбина (рис. 18.11). Эти взаимодействия приводят к лавинообразному усилению процесса, т.е. тромбоциты все быстрее вовлекаются в реакцию.

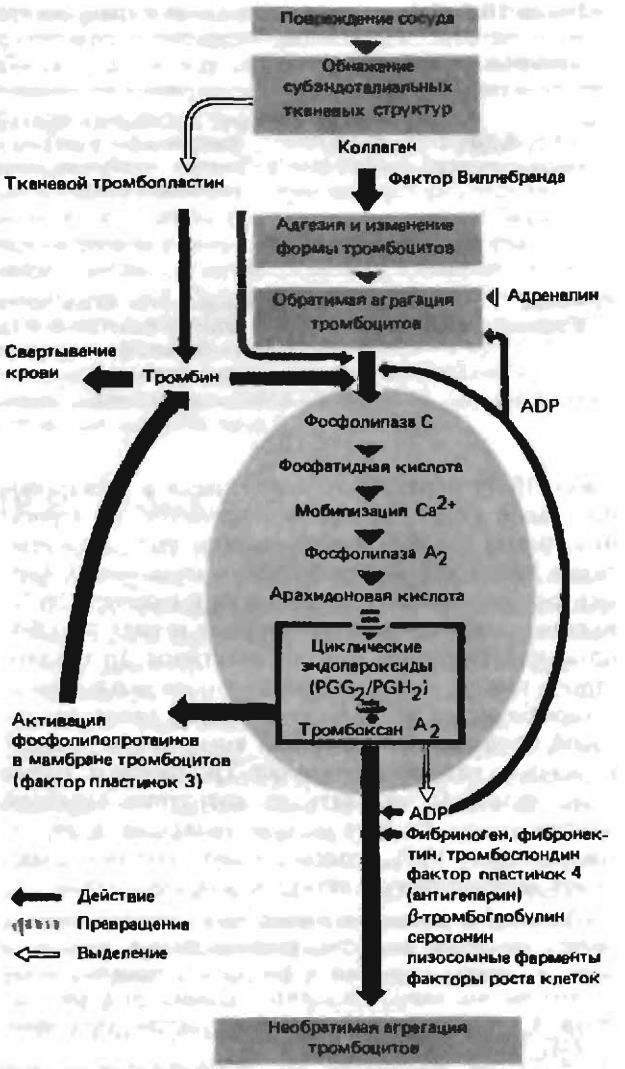


Рис. 18.11. Схема активации и агрегации тромбоцитов

Для необратимой агрегации тромбоцитов необходим также **фибриноген**. Это вещество не только служит предшественником фибрина, образующего сеть, в которой запутываются тромбоциты в ходе образования сгустка («вторичный гемостаз», см. ниже), но также вступает в специфическую реакцию с рецепторами активированных кровяных пластинок (гликопротеинами IIb и IIIa). У больных с недостатком этих рецепторов наблюдается повышенная кровоточивость, хотя количество тромбоцитов у них не снижено (*тромбастения Гланцмана–Негели*). Полагают, что подобно фибриногену действуют гликопротеины фибронектин и тромбоспондин, содержащиеся в α-гранулах кровяных пластинок (табл. 18.6).

К агрегации тромбоцитов даже в отсутствие внешних повреждений могут приводить дефекты эндотелиальной оболочки сосудов. С целью предупреждения *тромбозов* назначают препараты, снижающие ферментативную активность циклооксигеназы и тем самым тормозящие синтез тромбоксанов, (например, ацетилсалициловую кислоту) (рис. 18.9). Антиагрегационную активность ингибиторов циклооксигеназы следует также иметь в виду при лечении воспалительных ревматических заболеваний.

Свертывание крови. После того как образуется тромбоцитарный сгусток, степень сужения поврежденных сосудов уменьшается, что могло бы привести к вымыванию сгустка и возобновлению кровотечения. Однако к этому времени уже набирают достаточную силу процессы коагуляции фибрина в ходе **вторичного гемостаза**, обеспечивающего плотную закупорку поврежденных сосудов тромбом (красным *кровяным сгустком*), содержащим не только тромбоциты, но и другие клетки крови, в частности эритроциты.

Основные этапы свертывания крови были известны давно. Еще в 1905 г. Моравиц описал в

основном последовательность этих этапов, и его схема верна и поныне (рис. 18.12). Вне организма кровь свертывается за несколько минут. Под действием *«активатора протромбина»* (тромбокиназы), выделяющегося при разрушении тромбоцитов, белок плазмы **протромбин** превращается в тромбин. Последний вызывает расщепление растворенного в плазме **фибриногена** с образованием фибрина, волокна которого образуют основу тромба. В результате этого кровь превращается из жидкости в студенистую массу.

Последующие этапы. Через несколько часов волокна фибрина сжимаются (происходит *ретракция* фибрина), и из него как бы выдавливается светлая жидкость – сыворотка, т. е. лишенная фибриногена плазма. На месте сгустка остается плотный красный тромб, состоящий из сети волокон фибрина с захваченными ею клетками крови. В этом процессе также участвуют тромбоциты. В них содержится **тромбостенин** – белок, сходный с актомиозином и способный сокращаться за счет энергии АТР. Благодаря ретракции сгусток становится более плотным и стягивает края раны, что облегчает ее закрытие клетками соединительной ткани.

Спустя некоторое время после свертывания крови может наступить фаза **фибринолиза**, при которой сгусток растворяется и сосуд снова становится проходимым для крови.

Свертывание крови и факторы свертывания

Основная последовательность этапов свертывания крови, представленная на рис. 18.12, в настоящее время существенно дополнена благодаря выявлению многих дополнительных факторов, необходимых для нормального свертывания. Отсутствие любого из этих факторов может привести к нарушению образования тромбина и процесса коагуляции (табл. 18.7). Различные факторы обозначаются соответствующими названиями или, более просто, римскими цифрами. В основном они представляют собой *протеолитические ферменты* (факторы XII, XI, X, IX, VII, II и калликреин – это сериновые протеазы), присутствующие в крови в *неактивной форме* в виде проферментов. В процессе свертывания они активируют друг друга в каскадной последовательности реакций. Активированные факторы обозначаются с прибавлением буквы «а» (например, II_a).

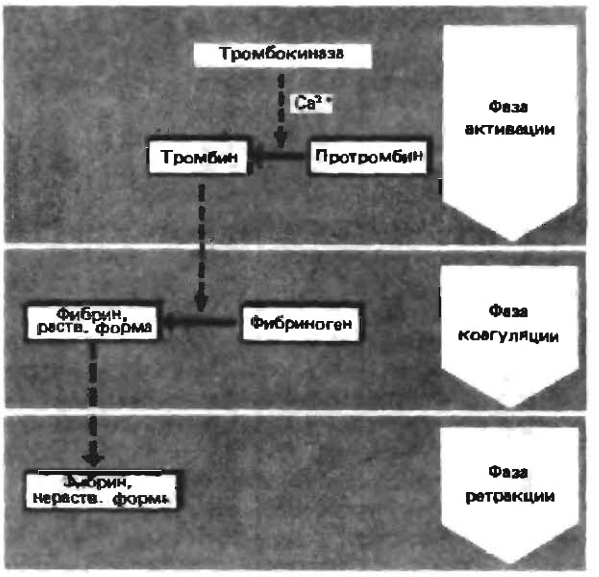


Рис. 18.12. Классическая схема свертывания крови (по Моравицу)

Начальные этапы свертывания. В результате разрушения тканевых клеток и активации тромбоцитов высвобождаются **фосфолипопротеины**, которые вместе с факторами плазмы X_a и V_a, а также ионами Ca^{2+} образуют *ферментный комплекс*, выполняющий функцию *активатора протромбина*. В зависимости от происхождения липопротеинов различают *кровяной* и *тканевой* активаторы протромбина. Когда процесс свертывания начинается под действием фосфолипопротеинов, выделяемых из клеток поврежденных сосудов или соединительной ткани, говорят о *внешней системе* свертывания крови; если же инициация происходит под влиянием факторов свертывания, присутствующих в плазме, используют термин *внутренняя система* свертывания. В организме обе эти системы дополняют друг друга (рис. 18.13).

Внешняя система активируется, когда липопротеины, выделяемые из тканевых клеток (**тканевой тромбопластин**), соединяются с *фактором VII*, который способен после этого в присутствии *ионов кальция* активировать *фактор X*.

Первый этап активации внутренней системы состоит в том, что *фактор XII* вступает в контакт с отрицательно заряженными поверхностями, например с коллагеном или in vitro со стеклом. В активации и действии фактора XII участвуют также высокомолекулярный кининоген и протеолитические ферменты, например калликреин, тромбин или трипсин. Далее следует активация *факторов XI* и *IX*. Фактор IX_a после образования ферментного комплекса с *тромбоцитарным фактором 3 и ионами* Ca^{2+} активирует путем протеолиза фактор X. Эта реакция существенно ускоряется в присутствии *фактора VIII*, который в свою очередь активируется тромбином.

На нескольких из этих этапов существуют перекрестные взаимодействия между внешней и внутренней системами свертывания, благодаря чему обеспечиваются «альтернативные» пути для процессов коагуляции [33, 36]. Так, фактор внешней системы VII_a и тканевой тромбо-

Таблица 18.7. Факторы свертывания крови (а-активная форма [19, 25, 40]

Фактор	Название, синоним	Наиболее важное место образования	Мол. масса масса ($\times 10^{-3}$)	Средняя концентрация в плазме, мкмоль/мл	Свойства и функции	Синдром недостаточности	
						название	причины
I	Фибриноген	Печень	340	8,8	Растворимый белок, предшественник фибриногена	Афибриногенемия, недостаточность фибриногена	Наследование по аутосомно-рецессивному типу; коагулопатия потребления, поражения печеночной паренхимы
II	Протромбин	Печень [(витамин K)-зависимый синтез]	72	1,4	α_1-Глобулин, профермент тромбина (протеаза)	Гипопротромбинемия	Наследование по аутосомно-рецессивному типу; поражения печени, недостаточность витамина K, коагулопатия потребления
III	Тканевой тромбопластин	Клетки тканей			Фосфолипопротеин; активен во внешней системе свертывания		
IV	Ca^{2+}			2500	Необходим для активации большинства факторов свертывания		
V	Проакцелерин, АК-глобулин	Печень	330	0,03	Растворимый β-глобулин, связывается с мембраной тромбоцитов; активируется фактором II_a и Ca^{2+}; V_a служит компонентом активатора протромбина	Парагемофилия, гипопроакцелеринемия	Наследование по аутосомно-рецессивному типу; поражения печени
VI	Изъят из классификации (активный фактор V)						
VII	Проконвертин	Печень [(витамин K)-зависимый синтез]	63	0,03	α-Глобулин, профермент (протеаза); фактор VII_a вместе с фактором III и Ca^{2+} активирует фактор X во внешней системе	Гипопроконвертинемия	Наследование по аутосомно-рецессивному типу; недостаточность витамина K
VIII	Антигемофильный глобулин, АГГ	? (фактор *Виллебранда* (ФВ): эндотелий, мегакариоциты)	260–10 000 (полимерные комплексы с ФВ)	<0,0004	β_2-Глобулин, образует комплекс с фактором *Виллебранда*; активируется фактором II_a и Ca^{2+}; фактор $VIII_a$	Гемофилия А (классическая гемофилия); синдром *Виллебранда*	Наследование по рецессивному типу, сцепление с X-хромосомой; наследование (обычно по аутосомно-доми-

					служит кофактором в превращении фактора X в фактор X_a		нантному типу)
IX	Фактор Кристмаса	Печень [(витамин К)-зависимый синтез]	57	0,09	α_1-Глобулин, контакт-чувствительный профермент (протеаза); фактор IX_a вместе с фактором пластинок 3, фактором $VIII_a$ и Ca^{2+} активирует фактор X во внутренней системе	Гемофилия В	Наследование по рецессивному типу, сцепление с Х-хромосомой
X	Фактор Стюарта–Прауэра	Печень [(витамин К)-зависимый синтез]	60	0,2	α_1-Глобулин, профермент (протеаза); фактор X_a служит компонентом активатора протромбина	Недостаточность фактора X	Наследование по аутосомно-рецессивному типу
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (ППТ)	?	160	0,034	γ-Глобулин, контакт-чувствительный профермент (протеаза); фактор XI_a вместе с Ca^{2+} активирует фактор IX	Недостаточность ППТ	Наследование по аутосомно-рецессивному типу, коагулопатия потребления
XII	Фактор Хагемана	?	80	0,45	β-Глобулин, контакт-чувствительный профермент (протеаза) (например, изменяет форму при контакте с поверхностями); активируется калликреином	Синдром Хагемана (обычно не проявляется клинически)	Наследование, обычно по аутосомно-рецессивному типу; коагулопатия потребления
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор	Мегакариоциты	320	0,1	β-Глобулин, профермент (трансамидаза); фактор $XIII_a$ вызывает переплетение нитей фибрина	Недостаточность фактора XIII	Наследование по аутосомно-рецессивному типу, коагулопатия потребления
	Прекалликреин, фактор Флетчера	?	90	0,34	β-Глобулин, профермент (протеаза); активируется фактором XII_a; калликреин способствует активации факторов XII и XI	Обычно не проявляется клинически	Наследование
	Высокомолекулярный кининоген, фактор Фитцджеральда	?	160	0,5	α-Глобулин; способствует контактной активации факторов XII и XI	То же	»

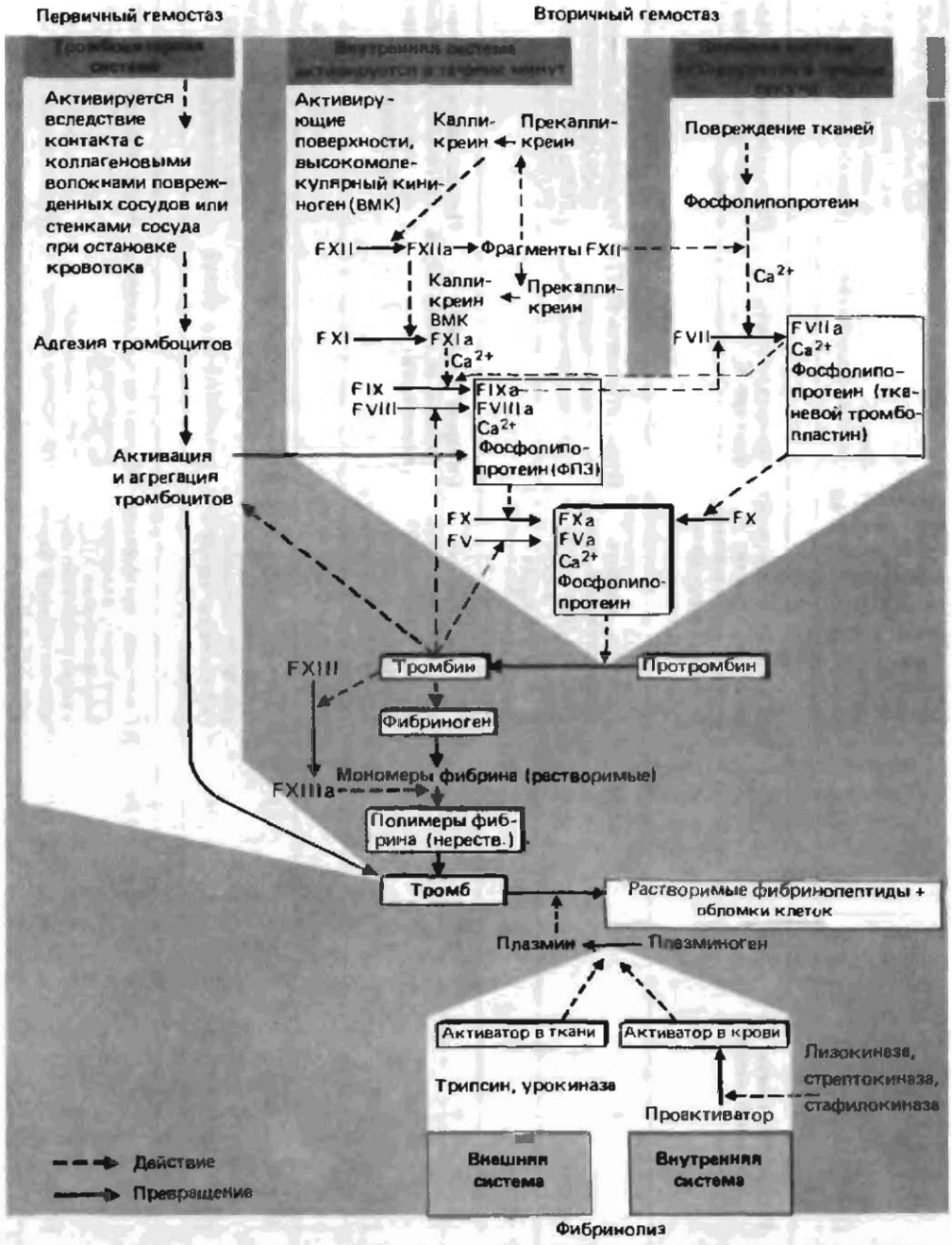


Рис. 18.13. Схема свертывания крови и фибринолиза. Факторы свертывания охарактеризованы в табл. 18.7 (ТФЗ – тромбоцитарный фактор 3) (по [14, 26, 35, 36] с изменениями)

пластин также могут активировать фактор внутренней системы IX. Поэтому при недостатке факторов VIII или IX наблюдаются более тяжелые кровотечения, чем при дефиците факторов XI или XII: в последнем случае фактор IX может активироваться фактором VII_a. С другой стороны, фактор VII может активироваться продуктами расщепления фактора XI и фактором IX_a внутренней системы. Многие факторы свертывания, присутствующие в плазме, обнаружены также в тромбоцитах (табл. 18.6 и 18.7).

Образование тромбина. Активатор протромбина протеолитически расщепляет неактивный предшественник **протромбин** (мол. масса 72 000), в результате чего образуется активный фермент **тромбин** (мол. масса 35 000). Содержание протромбина в плазме здорового человека составляет 0,10–0,15 г на 1 л. Для образования протромбина в печени необходим *витамин К*, поэтому недос-

таток этого витамина (например, при нарушении всасывания жиров в кишечнике) приводит к расстройствам свертывания крови. Период полувыведения протромбина из плазмы равен 1,5–3 сут. Тромбин представляет собой пептидазу, особенно эффективно расщепляющую аргининовые связи. Под действием тромбина наступает частичный протеолиз молекулы фибриногена.

Образование фибрина. Первый этап в образовании фибрина – это расщепление димера **фибриногена** (мол. масса 340 000) на две субъединицы, каждая из которых состоит из трех полипептидных цепей (α, β, γ). При этом в результате действия **тромбина** разрушаются четыре аргинил-глициновые связи (по одной в каждой из двух α-цепей и в каждой из двух β-цепей) и освобождаются два фибринопептида – A и B. Оба этих фибринопептида обладают сосудосуживающим действием. Мономеры фибрина, которые остаются после отделения фибринопептидов, вначале выстраиваются параллельно друг другу под действием электростатических сил, образуя так называемые полимеры фибрина. Для такой **полимеризации** необходимы фибринопептид A (фактор плазмы) и кальций. Образующийся при этом гель способен к обратному превращению в жидкую форму под действием веществ, разрывающих водородные связи, например мочевины. Для того чтобы между мономерами фибрина установились ковалентные связи, обусловливающие физико-химические свойства фибриновых нитей, необходим **фибринстабилизирующий фактор** XIII – трансглутаминаза, активируемая тромбином в присутствии ионов Ca^{2+}. Этот фактор обнаружен в цитозоле тромбоцитов и в плазме (табл. 18.7). Однако на этой стадии трехмерная сеть волокон фибрина, которая удерживает в больших количествах клетки крови и кровяные пластинки, все еще относительно рыхлая; свою окончательную форму она принимает после ретракции (см. выше).

Фибринолиз

Значение фибринолиза. Растворение кровяного сгустка – это такой же сложный процесс, как и его образование (рис. 18.14). В настоящее время считается, что в крови даже в отсутствие повреждения сосудов постоянно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин. Это превращение уравновешивается непрерывно протекающим фибринолизом. Лишь в том случае, когда свертывающая система дополнительно стимулируется в результате повреждения ткани, выработка фибрина в области повреждения начинает преобладать и наступает местное свертывание крови.

Активация фибринолиза. Один из глобулинов плазмы – **плазминоген** (профибринолизин, мол. масса 81 000), как и протромбин, может под действием факторов тканей или крови (фибринолизокиназ) превращаться в активную форму – **плазмин** (фибринолизин). Активация плазмина обеспечивается механизмами, аналогичными внешней и внутренней свертывающим системам. Плазмин представляет собой сериновую протеазу. Тромболитическое действие плазмина обусловлено его сродством к фибрину. Плазмин отщепляет от фибрина путем гидролиза растворимые пептиды, которые тормозят действие тромбина и таким образом препятствуют дополнительному образованию фибрина. Плазмин расщепляет также другие факторы свертывания – фибриноген, факторы V, VII, IX, XI и XII. Благодаря этому он не только обладает тромболитическим эффектом, но и снижает свертываемость крови.

Активаторы плазминогена, содержащиеся в **тканях** (особенно много их в мышечном слое матки), способны непосредственно превращать плазминоген в плазмин (рис. 18.13 и 18.14). Высокоактивным тканевым активатором является *урокиназа*, присутствующая в моче. Неизвестно, играет ли это вещество какую-либо роль в предупреждении образования или в растворении тромбов в мочевых путях или же просто экскретируется почками. Действие активаторов, имеющихся в крови (к ним относится и фактор свертывания VII_a), проявляется лишь в присутствии так называемых *проактиваторов*. Важнейшие из проактиваторов (один из них – прокалликреин) – это *лизокиназы*, высвобождающиеся из клеток крови при травматических или воспалительных повреждениях тканей. Для лечения тромбозов используют лизокиназу, вырабатываемую гемолитическим стрептококком, – стрептокиназу [14].

Противосвертывающие и фибринолитические факторы в организме. В плазме содержится несколько *сериновых протеаз – ингибиторов*, подавляющих активность фибринобразующих и фибринолитических ферментов [19]. Особо важную роль в качестве противосвертывающего агента играет *антитромбин III*. Это вещество влияет на факторы II_a, X_a, IX_a, XI_a, XII_a и калликреин, препятствуя тем самым образованию и действию тромбина. К противосвертывающим веществам плазмы относятся также *протеин C* (тормозит факторы V_a и $VIII_a$), α_1-*макроглобулин* (тормозит фактор II_a, калликреин и плазмин) и *инактиватор C1* (тормозит факторы XI_a и XII_a и калликреин).

Главный фактор, *подавляющий фибринолитическую активность плазмина*, – это α_2-*антиплазмин*. Присутствуя в плазме, плазмин может свободно оказывать свой фибринолитический эффект только

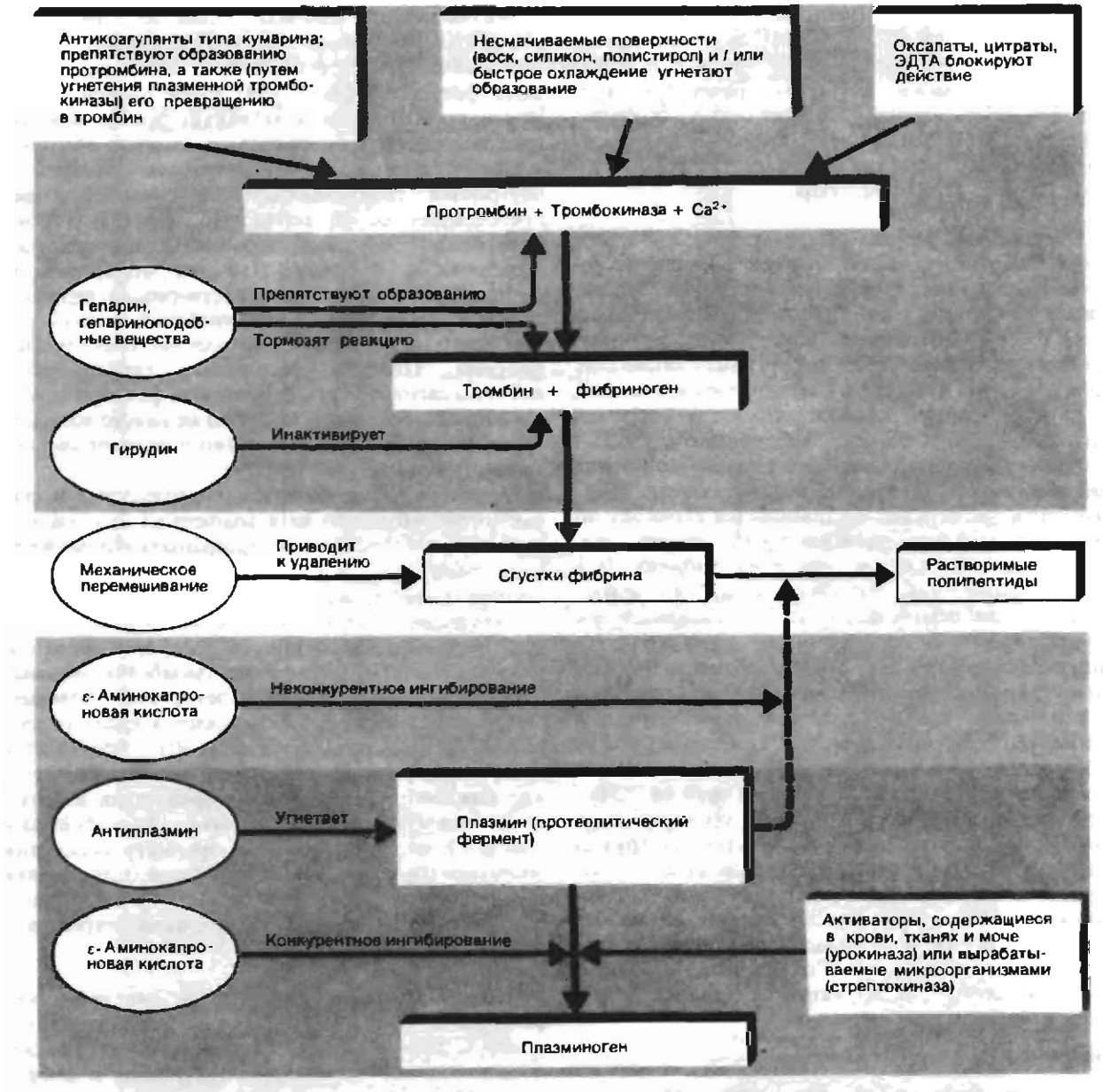


Рис. 18.14. Механизм действия некоторых антикоагулянтов и фибринолитических препаратов (по [3] с изменениями)

во внутренних слоях тромба, где плазминоген связывается с фибрином. В этих слоях концентрация плазмина высока, а концентрация α_2-*антиплазмина* мала, так как последний проникает из крови в сгусток лишь путем медленной диффузии из крови. В качестве лекарственных препаратов, тормозящих фибринолиз, используют синтетические ингибиторы протеаз типа ε-*аминокапроновой кислоты*. Их действие проиллюстрировано на рис. 18.14.

Нарушения и предупреждение свертывания крови; анализ свертывающей активности крови

Для того чтобы кровоток в обычном состоянии не нарушался, а при необходимости наступало эффективное свертывание крови, необходимо поддержание равновесия между факторами плазмы, тромбоцитов и тканей, способствующими свертыванию и тормозящими его. Если это равновесие нарушается, возникает либо *кровоточивость*, либо *повышенное тромбообразование*. Последнее состояние в клинике встречается чаще.

К симптомам **нарушений свертывания** относятся *кро-*

воизлияния (*гематомы*) и тяжелые *неостанавливающиеся кровотечения*, *чаще в области суставов*; они связаны с отдельными сравнительно крупными сосудами и обычно вызваны травмой. В отличие от этого при тромбоцитарной патологии спонтанно возникают мелкие капиллярные кровоизлияния (см. выше).

Наследственная недостаточность факторов свертывания в плазме (*обычно нескольких*) может проявляться после тяжелых кровотечений (**коагулопатия потребления**) или при инфекционных заболеваниях. Свертывание крови нередко нарушается при тяжелых воспалительных и дегенеративных **заболеваниях печени** в результате резкого подавления синтеза протромбина и факторов II, VII, IX и X. Нарушение свертывания наступает также **при недостатке витамина К** (жирорастворимый витамин, содержащийся в растительной пище и синтезируемый микрофлорой кишечника) в отсутствие каких бы то ни было поражений печени. Эндогенный дефицит витамина К наблюдается при угнетении всасывания жиров в кишечнике, например при снижении желчеобразования, а также при подавлении кишечной микрофлоры антибиотиками. Этот витамин необходим для нормального синтеза факторов II, VII, IX и X в печени.

Существуют **врожденные состояния дефицита** – заболевания, при которых нарушена активность, как правило, только *одного* фактора свертывания (см. табл. 18.7). Сцепленное с полом рецессивно наследуемое заболевание *гемофилия* (оно поражает мужчин, а женщины являются носителями) обусловлено в большинстве случаев *отсутствием фактора VIII* (**гемофилия А**). В некоторых случаях наблюдается дефицит *фактора IX* (**гемофилия В**). По клинической картине, характеру наследования и патологии две формы неразличимы, как показывают пробы на свертывание крови.

Предотвращение свертывания крови (рис. 18.14). Свертывание вытекшей из сосуда крови замедляется, хотя и не подавляется полностью, при охлаждении. Свертывание взятой для анализа крови можно также замедлить, используя иглы и сосуды с **несмачиваемым** силиконовым или парафиновым **покрытием**. В отличие от шероховатых поверхностей такие покрытия не вызывают агрегации тромбоцитов с их последующим разрушением, вследствие чего образование тромбина значительно замедляется. Свертывание in vitro подавляют также вещества, удаляющие из раствора ионы кальция, необходимые на многих этапах свертывания. Эти вещества связывают кальций и переводят его в относительно нерастворимую или слабо диссоциирующую форму. К ним относятся **оксалаты натрия, калия** или **аммония, цитрат натрия** и хелатобразующее соединение – этилендиаминтетраацетат (ЭДТА). Чаще всего используют цитрат натрия, так как это вещество в малых дозах нетоксично, и поэтому случайное попадание его в кровоток при взятии крови не представляет опасности.

Гепарин тормозит свертывание как in vivo, так и in vitro. Этот антикоагулянт представляет собой смесь полисульфатированных эфиров гликозаминогликанов; его особенно много в печени, легких, сердце и мышцах, а также в тучных клетках и базофилах. Гепарин образует комплекс (называемый антитромбином II) с антитромбином III, повышая тем самым эффективность антитромбина III и подавляя образование и действие тромбина. Кроме того, гепарин служит активатором фибринолиза и поэтому способствует растворению сгустков крови. При передозировке гепарина в качестве антагониста можно использовать основной хлорид протамина, связывающийся с гепарином с образованием неактивного комплекса.

Поскольку гепарин приходится вводить парентерально и, кроме того, он очень быстро разрушается и выводится из организма (действие его продолжается всего 4–6 ч), в клинике предпочитают для длительной антикоагулянтной терапии использовать **производные кумарина**. Эти препараты, эффективные при приеме внутрь, действуют как *антагонисты витамина К*: они препятствуют связыванию этого витамина с его апоферментом (γ-глутамилкарбоксилазой) в печени. Действие производных кумарина подавляется при повышении концентрации витамина К по принципу конкурентного ингибирования.

Другие антикоагулянты. Существуют не только противосвертывающие вещества общего действия, но также местные агенты. Одним из них является **гирудин** – вещество с антитромбиновой активностью, содержащееся в слюне медицинской пиявки. Противосвертывающее действие некоторых змеиных ядов связано с тем, что они подавляют образование фибрина. Слюна кровососущих насекомых также обладает антикоагулянтной активностью: так, из слюнной железы слепня (*Tabanus*) было выделено антитромбиновое вещество **табанин**.

Анализ на свертываемость крови. Для определения **времени рекальцификации** кровь, смешанную с цитратом натрия, помещают в пробирку со стеклянной бусиной. Пробирку оставляют медленно вращаться в наклонном положении в водяной бане при 37 °С. После выравнивания температур в кровь добавляют в избытке хлористый кальций и измеряют время до начала образования сгустка (момент, когда стеклянная бусина начинает вращаться вместе с пробиркой). *В норме это время равно 80–130 с.*

Тромбопластиновое время (проба Квика) – это наиболее распространенный тест на эффективность терапии препаратами кумарина. При постановке пробы к плазме, обработанной оксалатами либо цитратами, добавляют смесь, содержащую в избытке тканевой тромбопластин и хлорид кальция, после чего определяют время свертывания. Отклонение этого времени от нормы (*~ 14 с*) связано с пониженным содержанием факторов внешней свертывающей системы, протромбина или фибриногена.

При определении **частичного тромбопластинового времени** (ЧТВ) к плазме, обработанной цитратами, добавляют в избытке тромбоцитарный фактор 3 и хлорид кальция, после чего определяют время свертывания. С помощью этого теста исследуют активность внутренней системы свертывания (например, факторов VIII и IX), а также протромбина и фибриногена. *Норма составляет 40–50 с.*

Для определения **тромбинового времени** (ТВ) измеряют время свертывания после добавления к плазме, содержащей цитрат, стандартного раствора тромбина. Этот тест используют для определения недостатка фибриногена или эффективности фибринолитической терапии с применением стрептокиназы. *Норма составляет 17–24 с.*

18.7. Защитная функция крови

Классификация защитных механизмов

В организме существуют три взаимодополняющие системы, которые обеспечивают защиту от болезнетворных агентов.

1. **Специфическая иммунная система** (от лат. immunis – свободный, освобожденный). Эта система отвечает на внедрение чужеродных клеток, частиц или молекул (*антигенов*) образованием специфических защитных веществ, локализованных внутри клеток или на их поверхности (**специфический клеточный иммунитет**) либо растворенных в плазме (*антитела*; **специфический гуморальный иммунитет**). Эти вещества воздействуют на чужеродные частицы и соединяются с ними (реакции антиген–антитело).

2. **Неспецифические гуморальные системы.** К этим системам относятся *система комплемента* и другие белки плазмы, способные разрушать комплексы антиген–антитело, уничтожать инородные частицы и активировать клетки организма, участвующие в воспалительных реакциях.

3. **Неспецифические клеточные системы.** Эти системы включают *лейкоциты* и *макрофаги*, способные осуществлять *фагоцитоз* и благодаря этому уничтожающие болезнетворные агенты и комплексы антиген–антитело. Тканевые макрофаги играют также важную роль в распознавании инородных частиц специфической иммунной системой.

Неспецифические системы иммунитета способны обезвреживать чужеродные агенты даже в том случае, если организм с ними ни разу предварительно не сталкивался. Что же касается *специфических систем*, то они формируются (иммунитет приобретается) лишь после начального взаимодействия с чужеродным фактором.

Специфические защитные механизмы

Структура и функции специфической иммунной системы. Специфическая иммунная система выполняет в организме две функции: *защищает его от внешних патогенных факторов* и уничтожает трансформированные клетки самого организма, например опухолевые. Так называемые *иммунокомпетентные клетки*, способные вызывать иммунные реакции, распознают чужеродные тела по структуре их поверхности (*антигенным детерминантам*) и вырабатывают **антитела** соответствующей конфигурации, связывающиеся с данными чужеродными элементами. Иммунная система способна также запоминать структуру антигенов, так что, когда эти антигены повторно внедряются в организм, иммунный ответ возникает быстрее и антител образуется больше, чем при первичном контакте (так называемая *иммунологическая память*). При этом защитные функции организма изменяются таким образом, что при повторном инфицировании тем или иным болезнетворным агентом симптомов заболевания не возникает. Именно поэтому некоторые болезни, например корь, ветряная оспа, эпидемический паротит и скарлатина, встречаются преимущественно у детей («детские инфекции»): при повторном внедрении их возбудителей организм уже имеет к ним *иммунитет*. Таким образом, иммунитет *приобретается*, а не наследуется.

Главную роль в образовании антител и иммунной памяти играет **лимфатическая система**. Морфологически **лимфоциты** крови различаются лишь размерами, однако по химическим особенностям оболочки и функциям можно выделить *несколько типов лимфоцитов*. Три основных типа – это *В-лимфоциты*, *Т-лимфоциты* и *нулевые клетки*. Лимфоциты развиваются из **лимфоидных стволовых клеток**, которые в свою очередь происходят от плюрипотентных кроветворных (гемопоэтических) стволовых клеток (рис. 18.5). В эмбриональном периоде лимфоидные стволовые клетки обнаруживаются в печени, а в дальнейшем – в костном мозгу. В процессе онтогенеза **предшественники лимфоцитов** мигрируют из кроветворных (гемопоэтических) органов и переносятся с кровью к первичным лимфоидным органам – **костному мозгу** и **тимусу** (вилочковой железе) (рис. 18.15). Здесь они размножаются и одновременно приобретают морфологические и функциональные свойства, характерные для различных типов клеток, т.е. становятся *коммитированными* лимфоцитами. Лимфоциты, претерпевающие в костном мозгу эти изменения, называются **В-лимфоцитами** (от лат. bursa fabricii – фабрициева сумка – лимфоидный орган, расположенный в каудальных отделах кишечника у птиц, но отсутствующий у человека); эти лимфоциты называют также *бурса-зависимыми*). Лимфоциты, становящиеся в тимусе коммитированными под влиянием определенных факторов роста (табл. 18.8), называют *тимус-зависимыми* или *Т-лимфоцитами*. В- и Т-лимфоциты переносятся кровью от первичных к *вторичным лимфоидным органам* – **лимфатическим узлам** и **селезенке**. При первом контакте с антигеном они пролиферируют и дифференцируются, превращаясь в иммунокомпетентные клетки (плазматические клетки, Т-эффекторы).

Система В-клеток. Около 15% лимфоцитов крови составляют В-лимфоциты, ответственные за **гуморальный иммунный ответ**. В их клеточных мембранах «заякорены» иммуноглобулины (в основном IgD и мономеры IgM), которые служат специфическими рецепторами для антигенов. При первом контакте с антигеном (*сенсибилизации*) некоторые В-лимфоциты трансформируются в **плазматические клетки** и начинают вырабатывать специ-

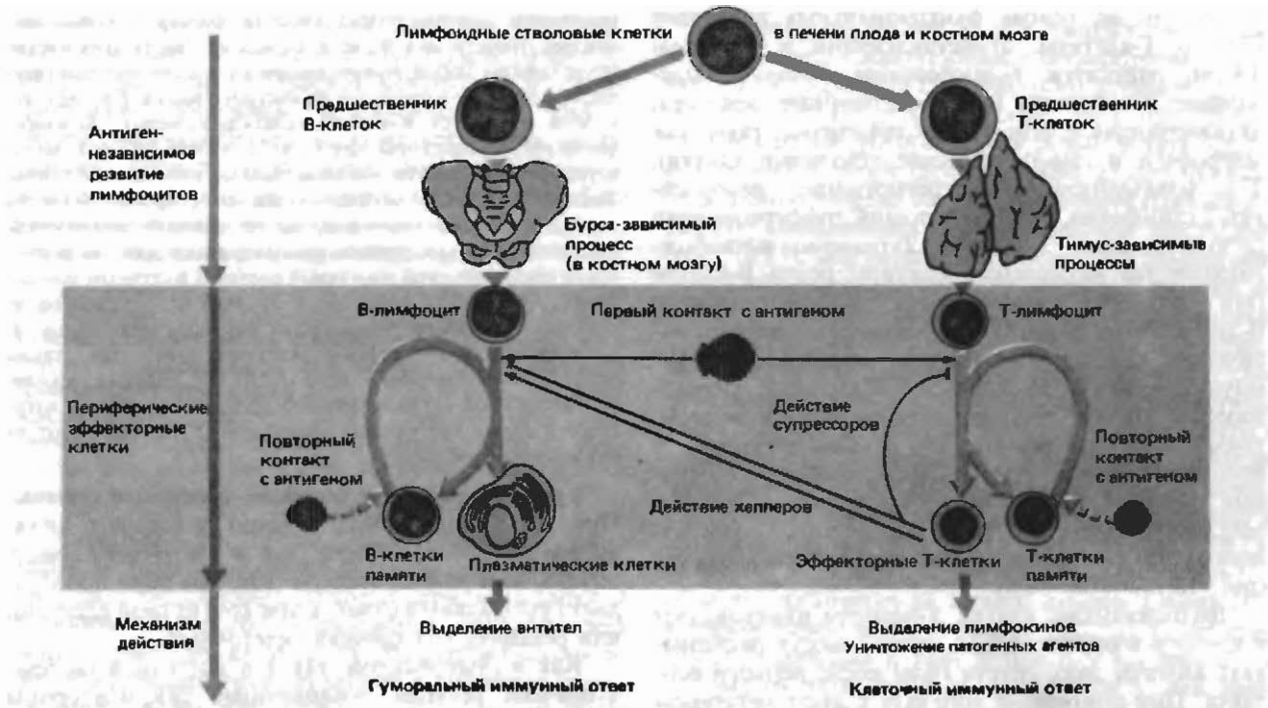


Рис. 18.15. Схема образования Т- и В-лимфоцитов и их участия в клеточном и гуморальном иммунитете

фические для данного антигена иммуноглобулины, выделяющиеся во внеклеточную среду (*гуморальные антитела*). Активация В-лимфоцитов антигеном происходит только в присутствии определенных регуляторных тканевых гормонов; одни из таких гормонов секретируются Т-лимфоцитами (*лимфокины* из Т-хелперов; см. ниже), другие – макрофагами (*монокины*, например интерлейкин-1) (табл. 18.8). Плазматические клетки не циркулируют в крови, но в течение 2–3 сут (время их жизни) *мигрируют в ткани*.

Другие активированные антигеном В-лимфоциты превращаются в **В-клетки памяти**, обладающие длительным сроком существования и способные к размножению. В отличие от плазматических клеток клетки иммунной памяти сохраняют иммуноглобулины на своих мембранах. Все дочерние клетки одного активированного антигеном лимфоцита, в том числе и В-клетки памяти, синтезируют антитела, специфичные именно к данному антигену (*моноклональные антитела*). Таким образом, способность системы В-клеток к «запоминанию» обусловлена увеличением количества антиген-специфичных клеток памяти.

Таблица 18.8. Специфические гемопоэтические факторы роста

Название	Происхождение	Клетки-мишени
Тимозин	Тимус	Предшественники Т-лимфоцитов (+)
Тимопоэтин	Тимус	
Спленин	Селезенка	
Интерлейкин-1	Макрофаги	Предшественники В-лимфоцитов (–) Лимфоциты и их предшественники
Интерлейкин-2	Т-индукторы	Т-лимфоциты
Интерлейкин-3	Т-лимфокиновые клетки (моноциты?)	Гемопоэтические стволовые клетки
Факторы роста		
В-клеток	Т-хелперы	В-лимфоциты
КСФ (колониестимулирующие факторы)	Лимфоциты, макрофаги и т. д.	Предшественники моноцитов и гранулоцитов
Эритропоэтин	Почки, печень (макрофаги?)	Предшественники эритроцитов
Тромбопоэтин	Почки	Предшественники мегакариоцитов

Система Т-клеток. К Т-лимфоцитам относятся около 70–80% всех лимфоцитов крови. Они ответственны за **клеточный иммунный ответ**. Т-лимфоциты не циркулируют в крови и лимфе постоянно: периодически они в течение некоторого времени пребывают во вторичных лимфоидных органах. После активации антигеном эти клетки пролиферируют и превращаются в **Т-эффекторы** или в долгоживущие **Т-клетки памяти**.

По свойствам поверхности можно выделить две субпопуляции Т-эффекторов – Т4- и Т8-клетки. Эти субпопуляции в свою очередь также подразделяют

на группы на основе функциональных критериев [34]. К Т-клеткам, представляющим в основном Т4-тип, относятся: *Т-лимфокиновые клетки*, выделяющие лимфокины (гормоноподобные вещества, активирующие другие клетки организма, такие как макрофаги и гемопоэтические стволовые клетки); *Т-хелперы/индукторы*, секретирующие интерлейкин-2 (лимфокин, способствующий дифференциации дополнительных Т-клеток); *Т-хелперы*, высвобождающие так называемые факторы роста В-клеток (эти факторы способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазматические клетки). Лимфоциты, относящиеся преимущественно к Т8-типу,–это *Т-киллеры*, уничтожающие клетки, несущие антиген, и *Т-супрессоры*, тормозящие активность В- и Т-лимфоцитов и предупреждающие тем самым чрезмерные иммунные реакции. Таким образом, система Т-клеток регулирует функции клеток других типов, ответственных за иммунитет, в частности В-лимфоцитов (рис. 18.15; табл. 18.8).

Долгоживущие клетки *Т-памяти* циркулируют в крови и в определенных случаях могут распознавать антиген даже спустя годы после первого контакта. При повторном контакте с этим антигеном они инициируют вторичную реакцию, в ходе которой пролиферируют более интенсивно, чем при первичном ответе; в результате быстро образуется большое число Т-эффекторов.

В отличие от В-лимфоцитов Т-лимфоциты не несут обычного набора мембраносвязанных иммуноглобулинов. Вместо этого их *рецептор антигенов* (рецептор Т3/Т-клеток) состоит из антиген-специфического димерного гликопротеина (Т4- или Т8-гликопротеин) и трех антиген-неспецифических, т. е. одинаковых у всех Т-клеток, белков (Т3-белки) [39].

Т-клетки могут связывать антигены лишь в том случае, если последние ассоциированы с определенными антигенными структурами, расположенными на поверхности всех содержащих ядро клеток организма [11, 17]. Эти антигенные структуры называют **главным комплексом гистосовместимости**, сокращенно МНС, от англ. *m*ajor *h*istocompatibility *c*omplex (синонимы–трансплантационные антигены, лейкоцитарные антигены человека, или HLA, от англ. *h*uman *l*eukocyte *a*ntigens). Так, когда макрофаг презентирует Т-лимфоциту чужеродный агент (патоген), лимфоцит распознает этот агент в комплексе с антигеном гистосовместимости на поверхности макрофага. Набор антигенов гистосовместимости детерминирован генетически и различается у разных индивидов. Антигены гистосовместимости играют важную роль в развитии иммунологической толерантности, а также участвуют в реакциях отторжения пересаженных органов.

Перед операцией по пересадке органа исследуют набор антигенов гистосовместимости донора и реципиента с целью установить их антигенное сходство. Для этого обычно используют лейкоциты, так как их легко получить.

На долю **нулевых клеток** приходится 10% лимфоцитов крови. К ним относятся те лимфоциты, которые на основании поверхностных свойств нельзя с определенностью отнести ни к В-, ни к Т-системе. Часть этих клеток представляет собой *гемопоэтические* клетки-предшественники, попавшие в кровоток из костного мозга. Кроме того, к ним относятся К-клетки (клетки-киллеры). *К-лимфоциты* несут рецепторы для Fc-компонента IgG (см. ниже) и уничтожают клетки, несущие данные иммуноглобулины. Таким образом, иммунная атака со стороны К-клеток является антиген-*зависимой*, но не *антиген-специфичной*; следовательно, их нельзя рассматривать как составные части специфической иммунной системы в строгом смысле слова. Активность К-клеток в отличие от Т-киллеров не связана с главным комплексом гистосовместимости. К цитотоксическим нулевым клеткам относятся также *естественные клетки-киллеры* (*ЕКК*) [7]. Реакции, в которых участвуют активированные ЕКК, не зависят от антигенов и антител; особенно эффективно ЕКК действуют на *опухолевые клетки*.

Гуморальные и клеточные иммунные ответы. При иммунном ответе обычно действуют механизмы как гуморального, так и клеточного иммунитета, но в разной степени. Так, при кори преобладает гуморальный ответ, а при контактной аллергии или реакциях отторжения – клеточный.

Как в гуморальной, так и в клеточной системе **вторичные реакции**, возникающие при повторном контакте с тем или иным антигеном, протекают быстрее и интенсивнее, чем первичные. Концентрация в крови иммуноглобулина к индуцирующему антигену резко возрастает (рис. 18.16). Поскольку гуморальный иммунный ответ быстрее клеточного, его называют также *немедленной иммунологической реакцией*. К этой категории ответов относятся многие реакции гиперчувствительности, например аллергические ответы на лекарства или пыльцу (сенная лихорадка), аллергические формы бронхиальной астмы и осложнения при переливании крови в случае несовместимости крови донора и реципиента.

Хотя клеточный иммунный ответ также развивается сравнительно быстро, достигая максимума примерно за 48 ч, его называют *отложенным от-*



Рис. 18.16. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови при первичном и вторичном иммунных ответах (по [11] с изменениями)

ветом (по сравнению с более быстрым гуморальным ответом). К реакциям этого типа относятся многие виды так называемой контактной аллергии (например, состояния, возникающие у многих людей при воздействии на кожу некоторых синтетических веществ, кожи, дубленной солями хрома, и ювелирных изделий, содержащих никель). При этих состояниях возникают покраснение кожи, волдыри и усиленная секреция слизистых.

В младенческом возрасте иммунитет обеспечивается клеточной системой, имеющейся уже в момент рождения. Гуморальные механизмы становятся эффективными лишь спустя несколько недель или месяцев после рождения. Иммуноглобулины класса IgG, обнаруживаемые у новорожденных, передаются от матери через плаценту. Лишь начиная со второго месяца жизни, когда у ребенка появляются плазматические клетки, существенно повышается продукция иммуноглобулинов.

Антигены – это потенциально болезнетворные вещества (патогены, белки других видов животных, инертные соединения), которые при попадании в организм вызывают образование специфических нейтрализующих их антител. Антигены состоят из неспецифической крупной **молекулы-носителя** (полисахарида, белка или липида с мол. массой более 10 000) и структурных компонентов – **детерминант**, локализованных на поверхности молекулы и определяющих ее серологическую специфичность. Чистые липоиды обычно не обладают иммуногенным действием, а у нуклеиновых кислот оно слабовыраженное. Макромолекулярный антиген может нести несколько детерминант. Детерминанты, отделенные от носителя, называются *гаптенами*. Гаптены способны реагировать с соответствующими (гомологичными) антителами, но не инициируют синтез новых антител.

Антигены могут поступать в организм через слизистые или прочие оболочки, дыхательную систему и пищеварительный тракт. Первый контакт антигенов с лимфоцитами происходит в образованиях лимфоидной ткани (лимфатических узлах, миндалинах, селезенке и костном мозгу), где начинается размножение активированных антигеном клеток. Все дочерние клетки, произошедшие от одной сенсибилизированной иммунокомпетентной клетки, реагируют с одной и той же антигенной детерминантой, т. е. образуют **клеточный клон**. Было подсчитано, что в организме взрослого человека существуют клеточные клоны примерно к 10^6 различным антигенным детерминантам.

Антитела – это специфические соединения, образующиеся при реакции организма на внедрение антигенов. На молекулах антител имеются участки связывания антигенов; их конфигурация такова, что трехмерные антигенные детерминанты «подходят» к ним, как ключ к замку.

Антитела называют также **иммуноглобулинами (Ig)**. Они представляют собой гликопротеины с мол. массой от 150 000 до 1 000 000. В простейшем случае они состоят из четырех цепей: двух одинаковых тяжелых цепей (*H*; мол. масса 50 000) и двух одинаковых легких цепей (*L*; мол. масса 25 000). Каждая цепь в свою очередь состоит из *доменов* (мол. масса 12 500), соединенных дисульфидными мостиками (рис. 18.17). Все четыре цепи образуют симметричную **Y-образную** структуру. N-концевые участки H- и L-цепей представляют собой антиген-связывающие фрагменты (**Fab**). Посредством гибкого участка – «шарнира» – они соединены с фрагментом **Fc**, способным кристаллизоваться. Последний не участвует в связывании антигенов, но может реагировать с макрофагами, лимфоцитами и факторами комплемента (см. ниже). Аминокислотная последовательность N-концевого домена Fab-фрагмента является антигенспецифичной и называется вариабельной (*V*) областью. С этой областью связана константная (*C*) область, состоящая из одного домена L-цепи (C_L) и трех-четырех доменов H-цепи (C_{H1-4}). C_L-домены могут относиться к типу φ или λ, а C_H-домены – к одному из пяти типов – γ, μ, α, ε или δ. Эти типы доменов различаются по аминокислотной последовательности и содержанию углеводов. В зависимости от типа C_H-доменов иммуноглобулины относятся к одному из пяти классов (табл. 18.9).

IgG преобладают в плазме крови (буква G обозначает не один иммуноглобулин, а большое число поликлональных антител, сходных по структуре). IgG активируют систему комплемента (см. ниже) и связываются с некоторыми антигенами поверхности клеток, делая тем самым эти клетки более доступными для фагоцитоза (*опсонизация*). Поскольку IgG – это сравнительно мелкие мономерные молекулы, они могут проникать через плацентарный барьер из крови матери в кровь плода. Поскольку до рождения существенной продукции антител не происходит (для этого требуется контакт с чужеродными веществами), IgG матери служат

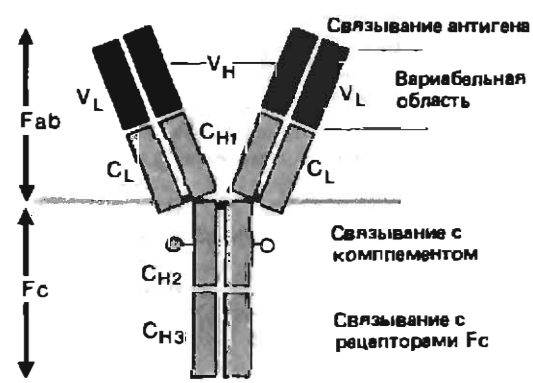


Рис. 18.17. Основная структура молекулы иммуноглобулина (IgG) (по [7, 11] с изменениями)

Таблица 18.9. Классификация и структура иммуноглобулинов человека (по [7, 11, 17])

Класс Ig	Структура	Мол. масса, ($\times 10^{-3}$)	Тип тяжелой цепи	Функция антител	Активация комплемента		Проникновение через плаценту
					классический механизм	альтернативный механизм	
IgG	Мономер	150	γ	Опсонизация	+	+	+
IgM	Пентамер	800	μ	Нейтрализация, агглютинация	+	+	–
IgA	В плазме мономер В секретах димер	160 320	α	Нейтрализация	–	+	–
IgE	Мономер	170	ε	Связывание с крупными клетками и базофильными гранулоцитами	–	–	–
IgD	Мономер	160	δ	Компонент мембраны В-лимфоцитов	–	–	–

важным механизмом защиты новорожденного от инфекций.

IgM – это самые крупные антитела. Они состоят из пяти одинаковых субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками. IgM способны *нейтрализовывать* инородные частицы и благодаря наличию множественных участков связывания вызывать *агглютинацию* клеток. К IgM принадлежат антитела системы групп крови АВО, холодовые агглютинины и ревматические факторы.

IgA могут представлять собой как мономеры, так и полимеры. Эти иммуноглобулины содержатся в слюне и секретах пищеварительного тракта. Они отвечают за *местную защитную реакцию* против антигенов, контактирующих со слизистыми оболочками.

Мономерные иммуноглобулины **IgD** и **IgE** присутствуют в плазме в очень низких концентрациях. Возможно, они функционируют как связанные с клетками рецепторы антигенов. За счет Fc-фрагментов IgE соединяются со специальными рецепторами на поверхности базофильных гранулоцитов и тучных клеток. Когда IgE встречается с соответствующим антигеном, клетка – носитель этого иммуноглобулина секретирует гистамин и другие вазоактивные вещества, вызывающие *аллергическую реакцию*. IgD образуются в *В-лимфоцитах* и остаются прикрепленными на их поверхности. О физиологической роли IgD известно сравнительно мало.

В последние годы стали проясняться некоторые механизмы **генной регуляции** синтеза иммуноглобулинов [31]. Как уже указывалось, каждая плазматическая клетка производит антитела, специфичные к одному антигену. В то же время организм способен вырабатывать антитела к тысячам различных антигенов, и, кроме того, к одному и тому же антигену могут продуцироваться моноклональные антитела различных классов. Существенный шаг вперед в объяснении этих фактов был сделан тогда, когда было обнаружено, что *сегменты генов, кодирующих Н- и L-цепи иммуноглобулинов, в предшественниках лимфоцитов вначале «разбросаны» по хромосоме*, т. е. пространственно разделены. Для каждой *V*-области исходно существует очень много (по меньшей мере 10^3) различных генных сегментов. Благодаря этому стволовая клетка обладает возможностями для *синтеза множества различных антител*. В ходе ее дифференцировки в *унипотентную В-клетку* один из генных сегментов для *V*-области случайным образом (т. е. без влияния антигена на его отбор из ряда других) присоединяется к генному сегменту для С-области. Лишь *после соединения генных компонентов V и C* клетка приобретает способность к продукции антител. Поскольку и Н-, и L-цепи антител имеют свои V-области, участвующие в связывании антигена, числом возможных комбинаций обеспечивается синтез по меньшей мере 10^6 специфичностей антител. При таком огромном разнообразии возможностей антиген вызывает пролиферацию именно тех В-лимфоцитов, которые распознают данный антиген (рис. 18.18).

Поскольку образование набора специфических антител не зависит от антигена, некоторые из этих антител исходно направлены против компонентов собственного организма. Однако в норме такие антитела не вызывают ни гуморальных, ни клеточных аутоиммунных реакций; это называется *иммунологической толерантностью*. Такая способность отличать «свое» от «чужого» формируется до рождения. Очевидно, активность аутоиммунных клеточных клонов подавляется Т-супрессорами.

Тот факт, что В-клетка способна синтезировать *антитела, относящиеся к различным классам иммуноглобулинов, но обладающие одинаковой специфичностью*, объясняется двойными комбинациями генных сегментов. Каждый *V*-сегмент, отвечающий за синтез вариабельного участка Н-цепи, вначале соединяется с сегментом C_μ-гена (синтез IgM), а затем с сегментом C_γ-гена (синтез IgG) или сегментом гена C_α (синтез IgA).

Реакция антиген–антитело. Реакция между антигеном и антителом приводит к образованию **комплекса антиген–антитело**; в принципе эта реакция обратима. В некоторых случаях связывания антигена антителом уже достаточно для обезвреживания антигена (**нейтрализация**; в качестве примера можно привести обезвреживание столбнячного анатоксина). **Сродство** антител к соответствующим им антигенам может быть различным; в антисыворотке

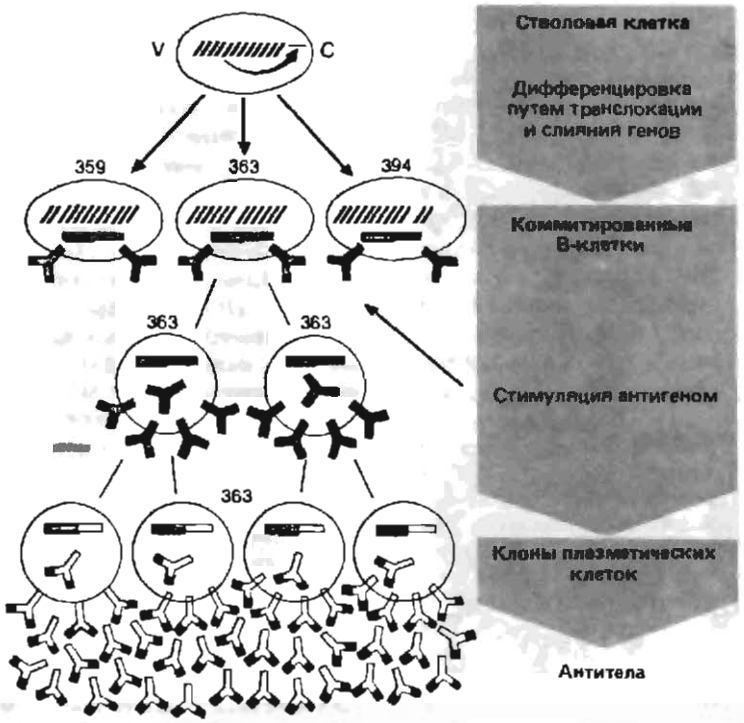


Рис. 18.18. Схема дифференцировки стволовой лимфоидной клетки (обладающей способностью вырабатывать различные антитела) для образования плазматических клеток, выделяющих лишь один тип специфических антител. В процессе дифференцировки стволовой клетки в В-клетку один из многих генных сегментов для вариабельной области (V) переносится к определенному генному сегменту для константной области (C). Соответствующее антитело встраивается в мембрану *коммитированной* В-клетки в качестве рецептора. Антиген стимулирует В-клетки, несущие соответствующий рецептор (здесь – № *363*), вызывая их пролиферацию; так образуются В-клетки памяти и плазматические клетки. Если генный сегмент *V* в дальнейшем будет перенесен к другому генному сегменту *C*, то будут образовываться уже другие антитела (по [31] с изменениями)

против того или иного антигена всегда содержится смесь многих молекул антител с различным сродством к нему. Антигены со сходными, но не идентичными детерминантами иногда реагируют с одними и теми же антителами, но с различным сродством (**перекрестные реакции**).

Если в молекуле антигена имеются несколько детерминант с одинаковой антигенной специфичностью, то молекулярные агрегаты, образующиеся в присутствии специфических антител, могут становиться настолько крупными, что комплексы антиген–антитело уже не могут оставаться в растворе и выпадают в осадок; происходит **преципитация**. В диагностике преципитацию применяют для определения природы антигенов и специфичности антител, например при использовании методов диффузии в агаре и радиальной диффузии или иммуноэлектрофореза.

В реакциях антител с антигенами, представляющими собой частицы или клетки (частицы крови, бактерии), также могут образовываться крупные агрегаты, иногда видимые невооруженным глазом. Подобные реакции **агглютинации** («*склеивания*») используют для определения групп крови, идентификации бактерий, а также антител против бактериальных белков (например, туберкулезных бактерий) и гормонов в крови и моче (например, гормона роста). При этом на основании серологических свойств различают **полные и неполные антитела**. Так, соответствующие полные антитела (обычно принадлежащие к классу IgM) непосредственно вызывают агглютинацию эритроцитов, тогда как неполные антитела (преимущественно класса IgG) реагируют с расположенными на их поверхности антигенами, но в силу своих небольших размеров не могут образовывать между этими клетками мостики, обеспечивающие их агглютинацию. Антигены, соединенные со специфическими участками связывания неполных антител, уже не могут реагировать с полными антителами, поэтому неполные антитела называют также *блокирующими*.

Однако агглютинацию эритроцитов, антигенные детерминанты которых заняты неполными антителами, все же можно вызвать, добавив к ним так называемые *гетерологичные антитела* против иммуноглобулина человека. Эти антитела могут реагировать с неполными антителами, связанными с эритроцитами, образуя мостики между эритроцитами и вызывая их агглютинацию (рис. 18.19). Подобные реакции используют в серологической диагностике групп крови, например при постановке

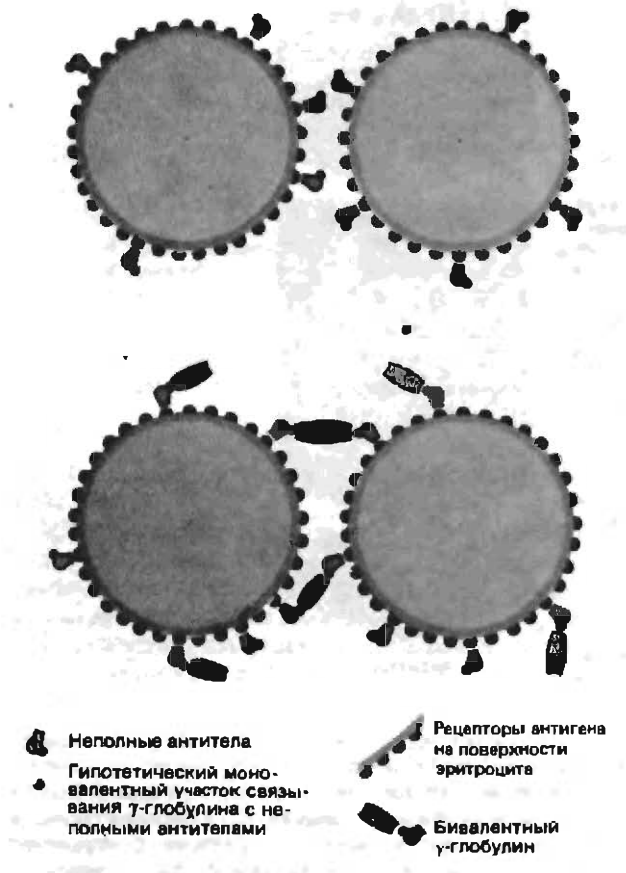


Рис. 18.19. Выявление неполных (неагглютинирующих) антител путем добавления антисыворотки, специфичной к γ-глобулину человека [13]

теста Кумбса для выявления *изоантител*, не обнаруживаемых иными способами (изоантитела не реагируют с антигеном, присутствующим на клетках или в жидких средах организма, где они вырабатываются, но связываются с аналогичными антигенами других индивидов).

Неспецифические гуморальные защитные механизмы

Комплемент. Многие биологические эффекты, сопровождающие реакцию антиген–антитело, связаны с участием особой группы из **девяти плазменных факторов** (C1–C9), называемой комплементом. Эти вещества, подобно факторам свертывания крови, присутствуют в крови в виде неактивных проферментов, или *зимогенов*, в определенной последовательности, преимущественно ферментативным путем, активирующих друг друга (рис. 18.20). Кроме того, существуют по меньшей мере 11 **регуляторных белков**, влияющих на активность этой *системы комплемента*. Некоторые из факторов комплемента вырабатываются гепатоцитами, другие – клетками эпителия кишечника или макрофагами. В случае инфекции скорость их образования существенно возрастает за несколько дней. Начальную активацию системы комплемента вызывают *комплексы антиген–антитело* и *бактериальные агенты*.

Различают так называемый *классический* и *альтернативный механизмы (пути) активации комплемента* (рис. 18.20), которые были открыты один за другим. Первый фактор классического пути, *C1*, представляет собой сложную структуру, состоящую из трех белков (C1q, C1r и C1s). Другие факторы комплемента также обозначают буквами «C» и арабскими цифрами в порядке их активации (*C1*, *C2*, *C3*, *C4*, *C5*, *C6*, *C7*, *C8*, *C9*). Активированный фактор обозначают с использованием горизонтальной черточки над цифрой (например, $C\bar{1}$). Для активации комплемента по альтернативному пути требуется кроме прочих факторов плазменный белок **пропердин**. При активации факторы комплемента расщепляются на мелкие и крупные фрагменты. Крупные фрагменты, обычно обозначаемые буквой «*b*», обладают двумя основными свойствами: они могут связываться с клеточными мембранами и активировать следующий фактор в каскадной реакции комплемента. Мелкие пептиды, обозначаемые обычно буквой «*a*», обладают *хемотаксическим* действием и способностью *повышать проницаемость* мембран; кроме того, они активируют гранулоциты и макрофаги и вызывают *воспалительные реакции*. При расщеплении промежуточных факторов комплемента высвобождаются вещества, вызывающие *иммунную адгезию* (агрегацию чужеродных

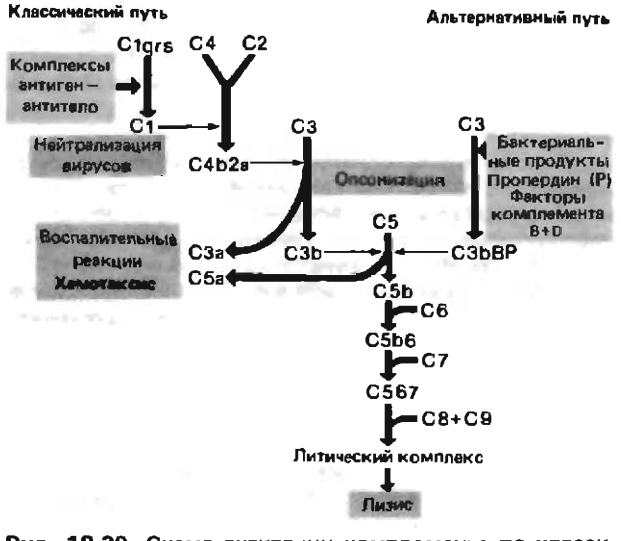


Рис. 18.20. Схема активации комплемента по классическому и альтернативному путям (по [7, 11] с изменениями)

клеток), *опсонизацию* (изменение свойств поверхности чужеродных клеток, при котором они становятся более доступными для фагоцитоза) и *виролиз* (разрушение вирусов). На конечном этапе образуется *цитолитический комплекс C5b-9*, вызывающий повреждение и уничтожение чужеродных клеток, несущих антитела (иммуногемолиз, бактериолиз). Такие эффекты антител, как гемолитический, бактериолитический и цитотоксический, проявляются только в присутствии комплемента.

In vitro активацию плазменных факторов комплемента можно подавить путем добавления агентов, образующих комплексы с Ca^{2+} или Mg^{2+} (например, цитрата или ЭДТА), либо нагревания. Этот прием имеет важное значение для исследования тканевых культур, к которым для стимуляции роста необходимо добавлять сыворотку.

Поскольку комплексы антиген–антитело прочно соединяются с некоторыми факторами комплемента, в ряде тестов о наступлении реакции антиген–антитело судят по снижению концентрации растворимых факторов комплемента в сыворотке. Эту так называемую **реакцию связывания комплемента** используют для обнаружения определенных антител в сыворотке больных (например, в реакции Вассермана, применяемой при диагностике сифилиса) или идентификации неизвестных антигенов с помощью стандартных тестовых сывороток.

При врожденной недостаточности различных факторов комплемента возникают различные **заболевания**. Подобные больные подвержены *бактериальным инфекциям* и *аутоиммунным заболеваниям*, при которых нарушения вызваны антителами против клеток собственного организма. При наследственном *ангионевротическом отеке* снижено образование ингибитора $C\bar{1}$, в норме присутствующего в организме. У больных *пароксизмальной* ночной *гемоглобинурией* компонент $C\bar{3}b$ слишком прочно связывается с мембраной эритроцитов. Чрезмерно повышенная активность системы комплемента может в некоторых случаях вызывать такие состояния гиперчувствительности, как бронхиальная астма.

Лизоцим. Во многих тканях и жидких средах организма присутствует *лизоцим* – основной белок, обладающий муколитическим действием и подавляющий благодаря этому рост и размножение бактерий и вирусов. Он обнаружен в больших концентрациях в гранулах полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагах легочной ткани. При распаде этих клеток лизоцим выделяется во внеклеточную жидкость. Этот белок содержится также в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и носоглотки и в слезной жидкости. Очевидно, он сдерживает рост обитающих в этих средах сапрофитных микроорганизмов.

С-реактивный белок. При бактериальных инфекциях в плазме значительно повышается содержание так называемого С-реактивного белка (*CRP*; мол. масса 21 000). Этот белок может активировать систему комплемента; кроме того, он способствует конглютинации, преципитации, опсонизации и фагоцитозу бактерий.

Интерферон. Это название относится к группе видоспецифических гликопротеинов (мол. масса 20 000–30 000), обладающих **антивирусным** действием. Эти вещества образуются в организме при инфицировании патогенами, в частности вирусами. Синтез и выделение интерферона происходят быстро (за несколько часов), и благодаря этому защита против размножения внедрившихся вирусов обеспечивается еще до того, как начнет повышаться содержание в крови специфических антител.

Различают *α-интерфероны*, образуемые лейкоцитами, *β-интерферон*, выделяемый фибробластами, и *γ-интерферон*, синтезируемый антиген-стимулированными Т-лимфоцитами. Интерфероны ингибируют размножение вирусов, подавляя синтез вирусных белков. Они не атакуют вирусы непосредственно, а взаимодействуют с пораженными ими клетками. Действие интерферонов в отличие от иммуноглобулинов не направлено против каких-либо определенных патогенных микробов. Интерфероны подавляют также репродуктивную активность собственных клеток организма, в частности размножение лимфоцитов; именно поэтому при вирусных инфекциях наблюдается снижение иммунитета. С другой стороны, эти вещества повышают цитотоксическую активность макрофагов.

В последние годы стало возможным получать интерфероны в чистом виде, применяя методы генной инженерии. Предварительные клинические испытания показали, что эти препараты могут оказаться полезными при лечении вирусных инфекций и опухолевых заболеваний.

«Естественные антитела». В плазме крови содержатся антитела против чужеродных агентов, с которыми организм, как считается, никогда ранее не сталкивался (например, агглютинины групп крови). Эти антитела были названы «естественными». Однако, поскольку подобные антитела не были обнаружены у животных, выращенных в строго стерильных условиях, они вряд ли могут быть действительно «естественными». Вероятно, их присутствие объясняется невыявленным контактом с соответствующими антигенами либо перекрестными реакциями, обусловленными их низкой специфичностью.

Неспецифические клеточные защитные механизмы

В основе неспецифической клеточной защитной системы лежит способность лейкоцитов к **фагоцитозу**, наиболее выраженная у **моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов**. В этих клетках имеются лизосомные ферменты, с помощью которых они расщепляют фагоцитируемые частицы (микроорганизмы, остатки клеток, комплексы антиген–антитело). Нейтрофильные гранулоциты устремляются к очагу воспаления благодаря **хемотаксическим веществам**, в том числе *факторам комплемента C3a* и *C5a*, *калликреину*, *лимфокинам* и *секретам тучных клеток*. Фагоциты, мигрировавшие в воспалительный очаг, выпускают псевдоподии и окружают ими

инородные частицы, образуя своего рода пузырек (*фагосому*). После этого фагосома сливается с внутриклеточными лизосомами, образуя *фаголизосому*, в которой начинается разрушение поглощенных частиц.

Моноциты крови и тканевые макрофаги играют также важную роль в первичном *распознавании* и *презентации антигенов*. На клеточных мембранах макрофагов располагаются рецепторы для Fc, с которыми соединяются иммуноглобулины, делая макрофаги способными связывать антигены. Последние расщепляются затем на мелкие фрагменты с помощью лизосомных ферментов (*процессинг антигенов*). В результате такого расщепления могут открываться новые антигенные структуры, доступные для действия лимфоцитов. Кроме того, макрофаги выделяют *монокины* – вещества, стимулирующие рост лимфоцитов (например, интерлейкин-1). Таким образом, *между специфическими и неспецифическими защитными механизмами существуют важные функциональные связи.*

Важнейшие этапы иммунного ответа

Перечень физиологических защитных механизмов (рис. 18.21).

а. При определенных условиях чужеродные болезнетворные агенты нейтрализуются, агглютинируются или преципитируются растворенными иммуноглобулинами. Комплексы антиген–антитело удаляются фагоцитами, преимущественно макрофагами.

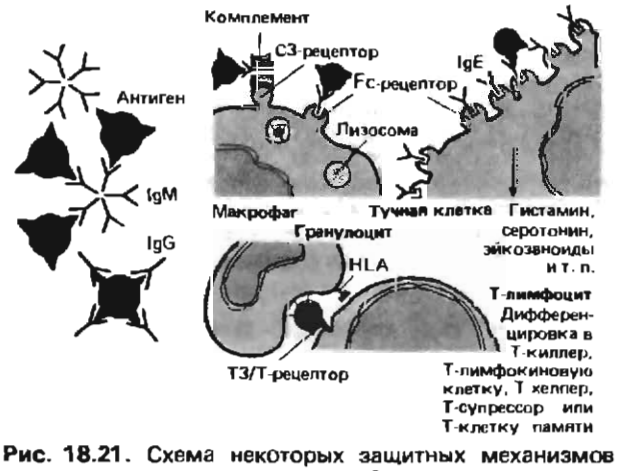


Рис. 18.21. Схема некоторых защитных механизмов и участвующих в них клеток. *Слева*: нейтрализация и агглютинация антигенов растворимыми антителами. *Справа вверху*: опсонизация и фагоцитоз макрофагами, связывающими комплексы антиген-антитело с помощью рецепторов для Fc и C3; показан также запуск анафилактической реакции в результате связывания антигенов с реагинами тучных клеток (IgE). *Справа внизу*: сенсибилизация Т-лимфоцитов, распознающих антигенные детерминанты и антиген гистосовместимости (HLA) антиген-процессирующего гранулоцита

б. Опсонизация инородных частиц, протекающая с участием антител и факторов комплемента, делает их более доступными для фагоцитоза. На поверхности нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов имеются рецепторы для Fc, обеспечивающие связывание с патогенами посредством IgG, а также рецепторы для C3, обеспечивающие связывание с участием фактора $C\bar{3}\bar{b}$ комплемента.

в. Цитотоксические клетки уничтожают патогены посредством антиген-специфических (с помощью Т-киллеров) либо антиген-неспецифических (с помощью К-клеток и ЕКК) механизмов. Некоторые патогены обезвреживаются непосредственно в антитело- и комплемент-специфических реакциях.

г. Интерфероны подавляют рост вирусов.

д. Факторы, увеличивающие проницаемость, а также вазоактивные вещества (гистамин, эйкозаноиды, факторы комплемента) и хемотаксические агенты (лимфокины, факторы комплемента, калликреин) способствуют движению цитотоксических и фагоцитирующих клеток к очагу инфекции, вызывая типичные признаки воспаления (покраснение, отек, боль).

Иммунитет и аллергия. В случае если защитные системы способны обезвредить патогенный фактор без каких-либо патологических реакций, считается, что организм обладает иммунитетом к данному фактору. При повторном контакте с этим фактором часто изменяется характер иммунных реакций так, что возникает аллергическое состояние. В принципе оно может проявляться в усилении (*гиперергия*), ослаблении (*гипергия*) или отсутствии (*анергия*) ответа, однако обычно под *аллергией* понимают гиперергические, или гиперчувствительные, реакции.

Гиперергические реакции немедленного типа, обусловленные чрезмерно интенсивными взаимодействиями антиген–антитело, подразделяются на два вида. *Анафилактические состояния* обычно проявляются в увеличении проницаемости капилляров, повышении кровотока в коже и слизистых, сыпи, усилении секреции экзокринных желез и бронхоспазме. К *цитотоксическим состояниям* относятся, например, гемолиз при переливании несовместимой крови и повреждения, связанные с *отложением иммунных комплексов* в стенках капилляров (например, при «сывороточной болезни», вызываемой чужеродным белком сыворотки, используемой для вакцинации). К реакциям же *замедленного типа* относятся *отторжение трансплантата*, а также *контактные аллергии*.

Иммунологическая толерантность. Если у человека в ответ на контакт с чужеродным агентом, действующим как антиген у других людей, не воз-

никает образования антител, то подобное состояние называют *иммунологической толерантностью* или иммунологическим параличом. Опасность подобных состояний заключается в том, что защита от чужеродных агентов отсутствует. В то же время иммунологическая толерантность может быть и полезна при лечении; так, для предотвращения или замедления отторжения чужеродных белков трансплантата можно искусственно снизить специфические защитные реакции (для этого применяют избирательное подавление или удаление лимфоцитов, антиметаболические средства или ионизирующее излучение). Иммунологическая толерантность может возникать также в результате воздействия очень больших доз антигена, так как они препятствуют возникновению нормального иммунного ответа.

Иммунизация. «*Активная иммунизация*» достигается **вакцинацией**, которая стимулирует защитные силы организма еще до естественного контакта с антигеном. При этом намеренно вызывают первичную реакцию путем введения в организм антигенов либо образующих их микроорганизмов (убитых или живых, но ослабленных бактерий либо вирусов) в безопасных количествах. Если впоследствии наступает повторный контакт с этим же антигеном (часто спустя годы после вакцинации), то специфические клетки иммунологической памяти в организме уже имеются, поэтому клеточные и гуморальные защитные реакции развиваются намного быстрее, чем при первом контакте. При «*пассивной иммунизации*» больному вводят антисыворотку против определенного антигена.

18.8. Группы крови человека

Агглютинация. Если смешать на предметном стекле кровь, взятую от двух лиц, то примерно в 70% случаев произойдет склеивание (агглютинация) эритроцитов. Этот процесс часто сопровождается *гемолизом*. Те же реакции протекают и в кровеносном русле при переливании *несовместимой* крови, что может привести к закупорке капилляров глыбками эритроцитов, повреждению почечных канальцев в результате гемолиза и прочим осложнениям (например, анафилактическим), которые в ряде случаев могут оказаться смертельными.

Агглютинация эритроцитов происходит в результате реакции антиген–антитело. Мембрана эритроцитов содержит специфические гликолипиды, обладающие антигенными свойствами. Они называются **агглютиногенами** (или *гемагглютиногенами*). С агглютиногенами реагируют специфические растворенные в плазме антитела, относящиеся к фракции γ-глобулинов,– **агглютинины** (или *изогемагглютинины*). При реакции антиген–антитело молекула антитела образует «мостик» между несколькими эритроцитами, и в результате они склеиваются.

В крови каждого человека содержится индивидуальный набор специфических эритроцитарных агглютиногенов. В настоящее время выделено множество таких агглютиногенов; около 30 из них, встречающиеся достаточно часто (т. е. не ограниченные в своем распространении лишь несколькими отдельными популяциями), служат причиной очень сильных реакций при переливании крови. В табл. 18.10 перечислены 9 наиболее важных систем групп крови, соответствующие им агглютиногены, а также явления, сопровождающие

Таблица 18.10. Некоторые важнейшие группы крови и соответствующие им антитела [27]

Система групп крови	Антитела	Гемолитические трансфузионные реакции	Эритробластоз плода, вызванный несовместимостью
ABO	Анти-A	Наблюдаются	Наблюдается
	Анти-B	»	Возникает редко
	Анти-A_1	Очень редки	Не встречается
	Анти-H	Не встречаются	»
Rh	Анти-C	Наблюдаются	Возможен
	Анти-c	»	»
	Анти-C^w	»	Возникает редко
	Анти-D	»	Наблюдается
	Анти-E	»	Возможен
	Анти-e	»	»
MNSs	Анти-M, -N, -S, -s	Очень редки	Возникает очень редко
P	Анти-P_1	Не встречаются	Не встречается
Лютеран	Анти-Lu^b	Наблюдаются	Возникает редко
Келл	Анти-K	»	Наблюдается
Льюис	Анти-Le^a, -Le^b	»	Не встречается
Даффи	Анти-Fy^a	»	Возможен
Кидд	Анти-Jk^a	»	Возникает редко

реакции антиген–антитело. В настоящее время известно около 400 антигенов, расположенных в мембране эритроцитов. Только из тех антигенов, которые учитываются в классификациях групп крови, можно составить почти 300 млн. комбинаций. Если же учитывать и все остальные антигены, то число комбинаций превысит 500 млрд. К счастью, антигенные свойства большинства этих антигенов выражены слабо, и для целей переливания крови ими можно пренебречь. Наибольшее значение для клиники имеют **системы ABO и Rh.**

Система ABO

Группы крови системы ABO. Начало систематическому исследованию групп крови было положено открытием в 1901 г. Ландштейнером групп крови системы ABO. В этой системе эритроциты человека разделены по принципу наличия у них трех различных антигенных *свойств*: *A*, *B* и *AB* (*A* + *B*). Антигенного свойства «О» не существует; в крайнем случае можно говорить о *свойстве H*, однако специфические антитела анти-Н имеют весьма малое клиническое значение. Таким образом, группа крови человека определяется антигенными свойствами эритроцитов. Эти свойства целиком зависят от природы концевого сахара в составе определенных гликолипидов мембран эритроцитов (рис. 18.22).

В крови новорожденных, как правило, нет антител системы ABO. В течение первого года жизни у ребенка образуются антитела к тем антигенам, которых *нет* в его собственных эритроцитах (изоагглютинины, анти-А и анти-В). После этого сыворотка, например группы О, содержит антитела анти-А и анти-В, а сыворотка группы АВ не содержит ни тех, ни других. Было высказано предположение, что продукция этих антител, возможно, вызывается ве-

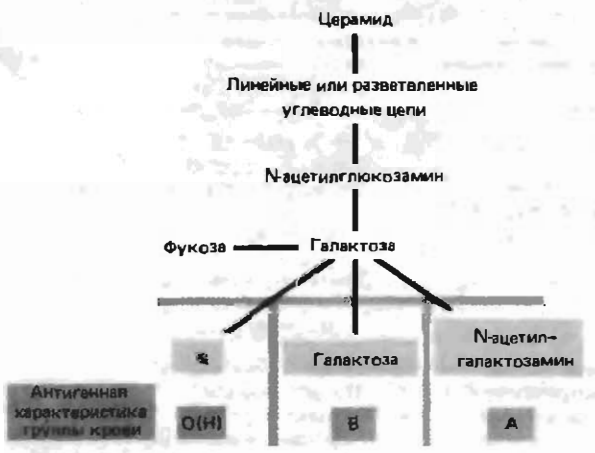


Рис. 18.22. Строение гликолипидов мембран эритроцитов, определяющих группу крови человека (по [12, 13], упрощено)

Таблица 18.11. Антигены и антитела групп крови системы ABO

Группа крови (фенотип)	Генотип	Агглютиногены (на эритроцитах)	Агглютинины (в плазме)
O	OO	H (практически неэффективен)	Анти-A Анти-B
A	OA или AA	A	Анти-B
B	OB или BB	B	Анти-A
AB	AB	A и B	–

ществами, поступающими с пищей или вырабатываемыми кишечной микрофлорой. В настоящее время выяснено, что в кишечнике присутствуют бактерии, несущие те же антигенные детерминанты, что и эритроциты (так называемые *гетерофильные антигены*). Большая часть антител системы ABO относится к типу IgM. Обладая 10 участками связывания антигенов, они представляют собой полные антитела, способные вызывать агглютинацию эритроцитов.

Наследование групп крови. В диплоидном наборе хромосом каждого человека содержатся два из трех **аллельных генов – A, B и O (H),** кодирующих свойства элементов крови. Вместе они определяют фенотип **группы крови,** т. е. антигенные свойства эритроцитов. В табл. 18.11 представлены группы крови, соответствующие каждому возможному сочетанию генов (генотипу). Видно, что свойства А и В являются *доминантными*, поэтому группа крови О фенотипически экспрессирована только у гомозигот. Поскольку генотип АО или ВО может давать соответственно фенотип А или В, у родителей с одной из этих групп крови вполне может быть ребенок с группой О. Аллели А и В находятся в отношениях *кодоминантности*: при наличии обоих этих генов каждый из них экспрессируется, не взаимодействуя друг с другом.

Зная эти принципы наследования, можно получить некоторую информацию о родителях, исходя из группы крови ребенка. В судебно-медицинской практике принято считать, что мужчина с группой АВ не может быть отцом ребенка с группой О. Чем больше учитывается групповых факторов, тем с большей степенью надежности может быть исключено отцовство (в настоящее время можно достичь вероятности 99%).

Группа крови А подразделяется на *подгруппы A1 и A2*. Основное различие между этими подгруппами заключается в том, что при смешивании с сывороткой анти-А эритроциты А1 агглютинируют быстрее и в большей степени, чем А2. На эритроцитах группы А2 имеется больше Н-структур, чем на эритроцитах А1. Примерно 80% лиц с группой крови А принадлежит к подгруппе А1, остальные 20% – к подгруппе А2. Практического значения для переливания крови это подразделение не имеет, так

как трансфузионные реакции между подгруппами A1 и A2 выражены слабо и встречаются редко.

Географическое распределение групп крови. Более 40% жителей Центральной Европы имеют группу крови A, примерно 40% – группу O, 10% или более – группу B и около 6% – группу AB. У 90% коренных жителей Америки отмечена группа O. Более 20% населения Центральной Азии имеют группу крови B. Исходя из данных о наличии и соотношении различных групп крови в тех или иных районах земного шара, антропологи могут делать выводы о происхождении и смешении народов.

Система Rh

Большинство европейцев **резус-положительны** (Rh^+). Это означает, что если их кровь смешать с сывороткой кроликов, предварительно иммунизированных эритроцитами макака-резуса, то наступит агглютинация. Если же агглютинации не произойдет, то кровь считается резус-отрицательной (Rh^-). При переливании крови Rh^+ реципиенту Rh^- в организме реципиента постепенно (в течение нескольких месяцев) образуются агглютинины к эритроцитам Rh^+.

Резус-фактор эритроцитов. Взаимодействие эритроцитов с сывороткой анти-Rh обусловлено наличием в разных участках мембраны нескольких антигенов (*неполные антигены*). Важнейшие из этих антигенов – **C, D, E, c и e**; *наиболее выражены антигенные свойства у агглютиногена D*. Для простоты кровь, содержащую D-эритроциты, называют **резус-положительной** (Rh^+, или Rh), а кровь без таких эритроцитов – **резус-отрицательной** (Rh^-, или rh). 85% европейцев имеют кровь Rh^+, остальные 15% – Rh^-. Фенотипу Rh^+ может соответствовать генотип DD или Dd, а фенотипу Rh^- – только генотип dd.

Одно из **различий между системами Rh и ABO**, имеющее важное практическое значение, заключается в том, что агглютинины системы ABO всегда содержатся в крови человека уже после первых месяцев жизни, тогда как Rh-агглютинины появляются только после *сенсибилизации* – контакта Rh^--индивида с Rh-антигенами. Следовательно, при первом переливании резус-несовместимой крови явной реакции обычно не возникает. Реакции антиген–антитело появляются только при повторном переливании такой крови.

Другое различие между двумя системами состоит в том, что большинство Rh-агглютининов представляет собой *неполные антитела IgG*, размеры которых в отличие от размеров полных агглютининов системы ABO достаточно малы, чтобы они могли проникать через плацентарный барьер.

Резус-несовместимость и беременность. При беременности из крови Rh^+-плода в кровь Rh^--матери могут проникать небольшие количества эритроцитов. Это приводит к выработке агглютининов против Rh^+-эритроцитов. Обычно лишь во время родов в кровь матери попадает большое количество (10–15 мл) эритроцитов плода. Поскольку титр антител возрастает в крови матери относительно медленно (в течение нескольких месяцев), при первой беременности осложнений обычно не возникает. Однако при второй беременности Rh^--женщины Rh^+-плодом титр антител у нее в крови может достигать столь высокого уровня, что в результате проникновения агглютининов через плаценту эритроциты плода начинают разрушаться. Это приводит к серьезным нарушениям жизнедеятельности плода и даже к внутриутробной смерти (*эритробластоз плода*). Образование антител в организме Rh^--женщины можно ограничить или полностью подавить путем так называемой **анти-D-профилактики.** Если непосредственно после родов (в том числе преждевременных) женщине ввести анти-D-глобулин, то Rh^+-эритроциты, проникшие в ее кровь, разрушатся и тем самым будет ликвидирован фактор, вызывающий выработку антител иммунной системой. Реакции антиген – антитело могут возникать и при несовместимости матери и плода по другим групповым признакам (в частности, ABO), однако такие реак-

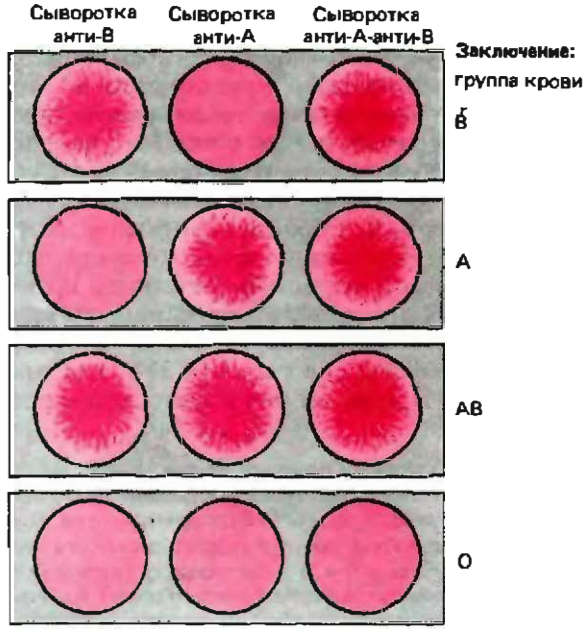


Рис. 18.23. Определение группы крови системы ABO. Одну каплю крови смешивают с сывороткой анти-B, вторую – с анти-A, третью – с анти-A-анти-B. По реакциям агглютинации (скопления эритроцитов, показанные ярко-красным цветом) судят о групповой принадлежности крови [24]

ции обычно бывают слабо выражены.

Примечательно, что несовместимость матери и плода по системе АВО может послужить предупреждению сенсибилизации, возникающей при несовместимости по Rh. При этом эритроциты плода удаляются из организма матери уже имеющимися анти-А- или анти-В-агглютининами, и Rh-фактор эритроцитов плода не успевает активировать иммунную систему матери.

Переливание крови

Определение групповой совместимости. В настоящее время считают допустимым только переливание крови, совместимой по системе АВО. Для установления Rh-совместимости обычно ограничиваются определением антигена D: кровь с этим антигеном считают Rh^+, а без него – Rh^-. Однако у всех женщин детородного возраста и у больных, требующих повторных переливаний крови, следует производить определение подгрупп Rh, чтобы не допустить сенсибилизации к Rh-фактору.

Для определения групповой принадлежности по системе АВО исследуемую кровь на предметном стекле смешивают со стандартными сыворотками к агглютиногенам А и В и затем смотрят, где наступает агглютинация (рис. 18.23). При обратной пробе сыворотку обследуемого смешивают с эритроцитами известной группы. Для того чтобы свести к минимуму ошибки, связанные с неправильным подбором сыворотки, ложной оценкой результата либо – в редких случаях – несовместимостью по другим групповым признакам, перед переливанием крови производят **перекрестную биологическую пробу.** Для этого эритроциты донора смешивают на стекле со свежей сывороткой реципиента при 37 °С. Это так называемая *прямая проба*: цель ее сводится к определению в сыворотке реципиента антител к эритроцитам донора. Переливание крови возможно лишь при безусловно отрицательном результате прямой пробы, т. е. при отсутствии агглютинации или гемолиза. При *обратной пробе* эритроциты реципиента помещают в сыворотку донора при 37 °С для выявления в крови донора антител к эритроцитам реципиента.

Вопрос об «универсальных донорах». Ранее люди *с группой крови О* считались «универсальными донорами», и их кровь переливали лицам любых других групп. В настоящее время подобные гемотрансфузии считаются недопустимыми. Антигены А и В в эритроцитах группы О отсутствуют или находятся в пренебрежимо малых количествах, поэтому практически любой объем этих эритроцитов можно без опасений переливать реципиентам других групп крови. Однако в плазме группы О содержатся агглютинины анти-А и анти-В, и эту плазму можно вводить лишь в ограниченном объеме. При переливаниях больших количеств агглютинины донора уже не разводятся плазмой реципиента, и наступает агглютинация.

18.9. Литература

Учебники и руководства

1. *Atassi M. Z.* (ed.). Immunochemistry of Proteins. Vol. 3. New York, London. Plenum Press, 1979.
2. *Begemann H., Rastetter J.* Atlas der klinischen Hämatologie. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1978.
3. *Bell G., Davidson J. N., Scarborough H.* (eds.). Textbook of Physiology and Biochemistry. Edinburgh, London. Livingstone, 1965.
4. *Bessis M.* (ed.). Living Blood Cells and their Ultrastructure. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1973.
5. *Bessis M.* Corpuscles. Atlas of Blood Red Cells. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1974.
6. *Betke K., Künzer W.* (eds.). Lehrbuch der Kinderheilkunde. 5. Auflage. Stuttgart. Thieme, 1984.
7. *Chapel H., Haeney M.* (eds). Essential of Clinical Immunology. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne. Blackwell Scientific Publications, 1984.
8. *Gamble J. L.* Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid, 6th ed. Cambridge Mass. Harvard Hniversity Press, 1954.
9. *Guyton A. C.* (ed.). Textbook of Medical Physiology, 6th ed. Philadelphia, London. Saunders, 1981.
10. Hämatologische Tafeln Sandoz. 2. Aufl. (1972).
11. *Harboe M., Natvig J. B.* (eds.). Medisinsk Immunologi. Oslo. Stiftelsen Medisinsk Immunologi, 1977.
12. *Hughes R. C.* Glycoproteins. London, New York. Chapman and Hall, 1983.
13. *Humphrey J. H., White R. G.* Immunology for Students of Medicine. Blackwell Scientific Publications (latest edition).
14. *Jaenecke J.* (ed.). Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie. 3. Auflage. Stuttgart. New York. Thieme, 1982.
15. *Kaboth W., Begemann H.* Blut. In: Physiologie des Menschen (Eds. *Gauer, Kramer, Jung*), Band 5. Munchen, Berlin, Wien. Urban & Schwarzenberg, 1971.
16. *Keidel W. D.* (ed.). Kurzgefassten Lehrbuch der Physiologie. 6. Auflage. Stuttgart, New York. Thieme, 1985.
17. *Keller R.* (ed.). Immunologie und Immunpathologie. Stuttgart. New York. Thieme, 1981.
18. *Kliehauer E.* (ed.). Hämatologie. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1978.
19. *Ratvez Z.* Immunoessays in Coagulation Testing. New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo. Springer, 1984.
20. *Putnam F. W.* (ed.). The Plasma Proteins. New York. Academic Press 1975 (Vol. 1,2), 1977 (Vol. 3).
21. *Rieck W.* Klinische Chemie und Mikroskopie, 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1977.
22. *Roitt J. M.* (ed.). Essential Immunology. 5. Printing. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1971.
23. *Spielmann W., Kühnl P.* Blutgruppenkunde. Stuttgart, New York. Thieme, 1982.
24. *Thews G., Vaupel P.* Grundriss der vegetativen Physiologie. Berlin, Heidelberg, New York. Springer, 1981.
25. *Wintrobe M. M.* (ed.). Clinical Hematology, 8th ed. Philadelphia. Lea & Febiger, 1981.
26. *Wintrobe M. M.* (ed.). Blood, Pure and Eloquent. New York. McGraw-Hill, 1980.
27. Wissenschaftliche Tabellen Geigy. Teilband Hämatologie und Humangenetik 8. Aufl. Basel, 1979.

Оригинальные статьи и обзоры

28. *Cohn E. J.* Chemical, physiological and immunological properties and clinical uses of blood derivatives. Experientia (Basel), **3**, 125 (1947).
29. *Hammarström S.* Leukotrienes. Annu. Rev. Biochem., **52**, 355 (1983).
30. *Harlan J. M.* Leukocyte-endothelial interactions. Blood,

65, 513 (1985).
31. *Hilschmann N.* Die Immunität – eine vorprogrammierte Reaktion auf das Unerwartete. In: *H. v. Ditfurth* (ed.). Mannheimer Forum. Studienreihe Boehringer Mannheim, pp. 101 (1982/83).
32. *Holmsen H.* Platelet metabolism and activation. Semin. Hematol., **22**, 219 (1985).
33. *Huebers H. A., Finch C. A.* Transferrin: physiologic behavior and clinical implications. Blood, **64**, 763 (1984).
34. *Jelkmann W.* Renal erythropoietin: properties and production. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **104**, 139 (1986).
35. *Marcus A. J.* The role of lipids in platelet function: with particular reference to the arachidonic acid pathway. J. Lipid Res., **19**, 793 (1978).
36. *Marlar R. A., Kleiss A. J., Griffin J. H.* An alternative extrinsic pathway of human blood coagulation. Blood, **60**, 1353 (1982).
37. *Moretta A., Pantaleo G., Maggi E., Mingari M. C.* Recent advances in the phenotypic and functional analysis of human T lymphocytes. Semin. Hematol., **21**, 257 (1984).
38. *Price-Jones C.* The variation in the size of red blood cells. Brit. med. J. II, 1418 (1910).
39. *Van den Elsen P., Shepley B.-A., Borst J., Coligan J. E., Markham A. F., Orkin S., Terhorst C.* Isolation of cDNA clones encoding the 20K T3 glycoprotein of human T-cell receptor complex. Nature, **312**, 413 (1984).
40. *Walsh P. N.* Platelet-mediated coagulant protein interactions in hemostasis. Semin. Hematol., **22**, 178 (1985).

Глава 19
ФУНКЦИЯ СЕРДЦА

Г. Антони

19.1. Строение и общая физиология сердца

Кровь может выполнять свои разнообразные функции, только находясь в постоянном движении. Это движение крови обеспечивается сердцем. Сердце можно рассматривать как два полых мышечных органа – «левое» сердце и «правое» сердце (рис. 19.1), каждое из которых состоит из предсердия и желудочка. Лишенная кислорода кровь от органов и тканей организма поступает к правому сердцу, выталкивающему ее к легким. В легких кровь насыщается кислородом, возвращается к левому сердцу и вновь поступает к органам. Таким образом, правое сердце перекачивает дезоксигенированную кровь, а левое – оксигенированную.

Отделы сосудистой системы. Движение крови по сосудам легких от правого сердца к левому называется **легочным кровообращением** (малый круг). Кровоснабжение всех остальных органов (и отток крови от них) носит название **системного кровообращения** (большой круг). Разумеется, фактически оба этих отдела составляют единое кровеносное русло, в двух участках которого (правом и левом сердце) крови сообщается кинетическая энергия (рис. 19.1).

Открытие замкнутой кровеносной системы принадлежит английскому врачу Уильяму Гарвею (1578–1657). В своей знаменитой работе "De motu cordis et sanguinis in animalibus" («О движении сердца и крови у животных»), опубликованной в 1628 г., он с безупречной логикой опроверг господствовавшее тогда представление, введенное Галеном (120–201), который считал, что кровь образуется из пищевых веществ в печени, притекает к сердцу по полой вене и затем по венам поступает к органам и используется ими.

Систола и диастола. Нагнетательная функция сердца основана на чередовании расслабления (*диастолы*) и сокращения (*систолы*) желудочков. Во время диастолы желудочки заполняются кровью, а во время систолы они выбрасывают ее в крупные артерии (аорту и легочный ствол). У выхода из желудочков расположены клапаны, препятствующие обратному поступлению крови из артерий в сердце. Перед тем как заполнить желудочки, кровь притекает по крупным венам (полым и легочным) в предсердия. Систола предсердий предшествует систоле желудочков; таким образом, предсердия служат как бы вспомогательными насосами, способствующими заполнению желудочков.

Артерии и вены. Эти два типа сосудов различаются по тому, в каком направлении течет по ним кровь, но не по составу самой крови. По венам кровь поступает к сердцу, а по артериям оттекает от него. В системном кровообращении оксигенированная кровь течет по артериям, а в легочном – по венам. Таким образом, когда кровь, насыщенную кислородом, называют «артериальной», имеют в виду системное кровообращение.

Строение сердца у плода. Функциональное разделение сердца на правый (легочный) и левый (системный) отделы происходит только после рождения. У плода же предсердия сообщаются при помощи овального отверстия, а аорта и легочная артерия соединяются широким артериальным протоком (боталлов проток) (рис. 19.2). Таким образом, в период внутриутробного развития предсердия и желудочки действуют как единый полый орган, легкие же находятся в спавшемся, нефункционирующем состоянии, и кровоток в них мал. Кровь плода насыщается кислородом в плаценте.

Изменения сердца у новорожденных. После рождения, в связи со становлением легочного дыхания, легкие расправляются, гидродинамическое сопротивление их сосудов падает и давление в левом предсердии становится больше, чем в правом. В результате клапан, расположенный у овального отверстия, прилегает к этому отверстию и временно прикрывает его; одновременно начинается постепенное зарастание артериального протока. Такая перестройка сосудистой системы завершается за две недели; к этому сроку и овальное отверстие, и артериальный проток полностью закрываются. Это приводит к тому, что **параллельное** соединение обоих отделов сердца (у плода) превращается в **последовательное** (рис. 19.2). Вследствие такой реорганизации сосудистого русла рабочая нагрузка на левое сердце становится значительно больше, чем на правое. Поскольку сопротивление сосудистого русла легких примерно в 8 раз меньше, чем в системном кровообращении, правый желудочек должен затрачивать на выброс крови в малый круг меньшую силу, чем левый при выбросе

крови в большой круг. В результате этой разницы в рабочей нагрузке левый желудочек развивается интенсивнее, и мышечная масса его становится в три раза больше, чем правого. У взрослого человека масса сердца составляет около 0,5% общего веса тела.

Функциональные возможности сердца. Требования, предъявляемые организмом к системе кровообращения, существенно варьируют, поэтому деятельность сердца должна изменяться в широких пределах. Так, минутный объем сердца человека в покое (*количество крови, выбрасываемой желудочком за 1 мин*) составляет около 5 л, а при тяжелой физической нагрузке возрастает почти до 30 л. Оптимальная адаптация сердца возможна лишь в том случае, если все его функции (распространение возбуждения, сокращение, деятельность клапанов, коронарное кровообращение и т. д.) изменяются в строгом соответствии друг с другом. Малейшие отклонения от нормы могут привести к серьезным нарушениям сердечной деятельности.

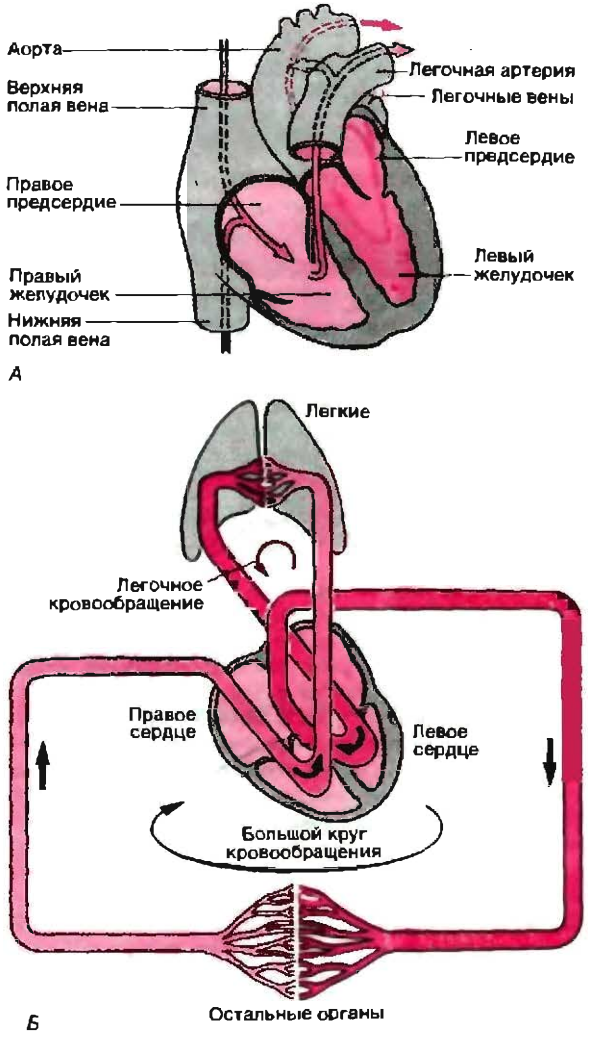


Рис. 19.1. *А*. Камеры сердца и крупные сосуды (вид спереди) направление кровотока указано стрелками. *Б*. Схема взаимосвязи обеих половин сердца с большим и малым кругами кровообращения

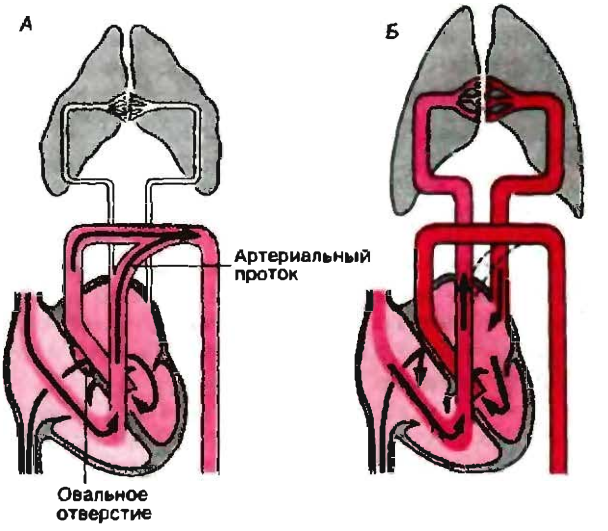


Рис. 19.2. *А*. Сердце плода; обе половины сердца соединены параллельно; легочное сосудистое русло обособлено. *Б*. После рождения соединение правого и левого сердец становится последовательным в результате развития легочного кровообращения и закрытия «шунтов» – овального отверстия в межпредсердной перегородке и артериального протока, соединяющего аорту и легочную артерию

19.2. Основные механизмы возбуждения и электромеханического сопряжения в сердце

Функциональным элементом сердца служит *мышечное волокно* – цепочка из клеток миокарда, соединенных «конец в конец» и заключенных в общую саркоплазматическую оболочку (основную мембрану). В зависимости от морфологических и функциональных особенностей в сердце различают два типа волокон.

1. Волокна **рабочего миокарда** предсердий и желудочков, составляющие основную массу сердца и обеспечивающие его нагнетательную функцию.
2. Волокна **водителя ритма (пейсмекера) и проводящей системы**, отвечающие за генерацию возбуждения и проведение его к клеткам рабочего миокарда.

Возникновение и распространение возбуждения

Мышца сердца (миокард), подобно нервной ткани и скелетным мышцам, принадлежит к возбуди-

мым тканям. Это означает, что волокна миокарда обладают *потенциалом покоя*, отвечают на надпороговые стимулы генерацией *потенциалов действия* и способны проводить эти потенциалы без затухания (бездекрементно). Межклеточные соединения в сердце (к которым относятся, в частности, так называемые *вставочные диски*, выявляемые при микроскопии) не препятствуют проведению возбуждения [24]. Мышечная ткань предсердий и желудочков ведет себя как функциональный *синцитий*: возбуждение, возникающее в каком-либо из этих отделов, охватывает все без исключения невозбужденные волокна. Благодаря этой особенности сердце подчиняется **закону «все или ничего»**: на раздражение оно либо отвечает возбуждением всех волокон, либо (если раздражитель подпороговый) не реагирует вовсе. Этим оно отличается от нервов и скелетных мышц, где каждая клетка возбуждается изолированно, и поэтому только в тех клетках, на которые наносят надпороговые раздражения, возникают потенциалы действия.

Автоматизм. Ритмические сокращения сердца возникают под действием импульсов, зарождающихся в нем самом. Если изолированное сердце поместить в соответствующие условия, оно будет продолжать биться с постоянной частотой. Это свойство называется *автоматизмом*. В норме ритмические импульсы генерируются только специализированными клетками водителя ритма (пейсмекера) и проводящей системы сердца, различные отделы которой схематично показаны на рис. 19.3.

Геометрия распространения возбуждения в сердце. В норме водителем ритма служит **синоатриальный (СА) узел**, расположенный в стенке правого предсердия у места впадения в него верхней полой вены. Частота разрядов СА-узла в покое составляет около 70 в 1 мин. От этого узла возбуждение распространяется сначала по **рабочему миокарду обоих предсердий.** Единственный путь, по которому импульсы могут пройти к желудочкам, изображен на рис. 19.3 красным; остальные участки атриовентрикулярного соединения состоят из невозбудимой соединительной ткани. При распространении возбуждения по проводящей системе оно на короткое время задерживается в **атриовентрикулярном (АВ)** узле. Остальные отделы специализированной системы – **пучок Гиса** с его левой и правой ножками и их конечные разветвления – **волокна Пуркинье** – проводят импульсы довольно быстро (со скоростью примерно 2 м/с), поэтому различные отделы желудочков достаточно синхронно охватываются возбуждением. Скорость распространения импульса от субэндокардиальных окончаний волокон Пуркинье по рабочему миокарду составляет около 1 м/с.

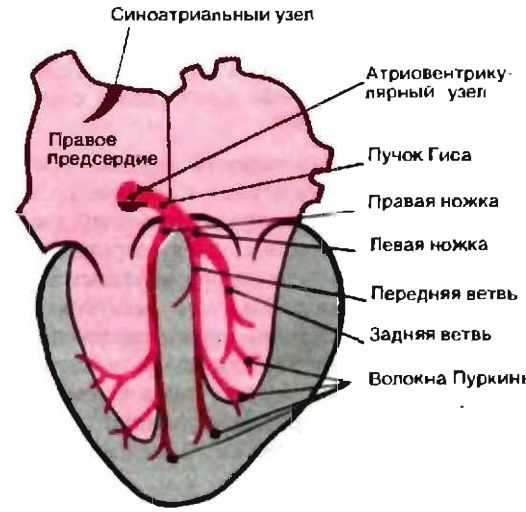


Рис. 19.3. Схема расположения водителя ритма (пейсмекера) и проводящей системы на фронтальном разрезе сердца

Соподчинение водителей ритма. Автоматические сокращения сердца зависят не только от деятельности СА-узла. Как указывалось выше, остальные отделы проводящей системы также способны спонтанно генерировать импульсы, однако собственная частота разрядов клеток этих отделов мала; она тем ниже, чем дальше от пейсмекера расположены клетки. Благодаря этому в нормальных условиях потенциал действия в этих клетках возникает в результате прихода возбуждения от более часто разряжающихся верхних отделов, и их собственный автоматизм «не успевает» проявиться. Поскольку наибольшей частотой спонтанной активности обладает СА-узел, он служит **пейсмекером первого порядка** (ведущим).

Заместительные ритмы. Если по той или иной причине возбуждение СА-узла не возникает либо (при синоатриальной блокаде) не может перейти на предсердие, роль водителя ритма берет на себя АВ-узел – **пейсмекер второго порядка** (частота *АВ-ритма* равна 40–60/мин). Если же проведение возбуждения от предсердий к желудочкам полностью нарушено – **полная (поперечная) блокада**, то желудочки сокращаются в ритме **пейсмекера третьего порядка**, расположенного в вентрикулярной проводящей системе. СА-узел называют **номотопным** (нормально расположенным) центром, а очаги возбуждения в остальных отделах проводящей системы – **гетеротопными** (ненормально расположенными) центрами.

В случае полной поперечной блокады предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга – предсердия в ритме СА-узла, а желудочки со значительно меньшей частотой, присущей пейсмекерам третьего порядка (30–40/мин). При внезапном возникновении полной поперечной блокады желудочковые центры автоматизма начинают функционировать лишь через несколько секунд. Во время этой предавтоматической паузы кровоснабжение головного мозга ухудшается, что может привести к потере

сознания и судорогам (**приступ Эдемса–Стокса**). Если вентрикулярные водители ритма не включаются, то остановка желудочков может привести к необратимому повреждению мозга и даже к смертельному исходу.

Искусственные водители ритма. Даже в том случае, если автоматизм сердца полностью исчезает, возбудимость рабочего миокарда в течение некоторого времени сохраняется. Благодаря этому можно поддерживать кровообращение путем искусственного **электрического раздражения желудочков.** При необходимости импульсы тока можно подавать через интактную грудную клетку. В случае частых приступов Эдемса–Стокса, а также при полной поперечной блокаде с низкой частотой сокращений желудочков искусственное раздражение сердца иногда применяют годами. В этом случае импульсы подаются к сердцу по проволочным электродам от миниатюрных водителей ритма, имплантируемых под кожу и работающих от батареек.

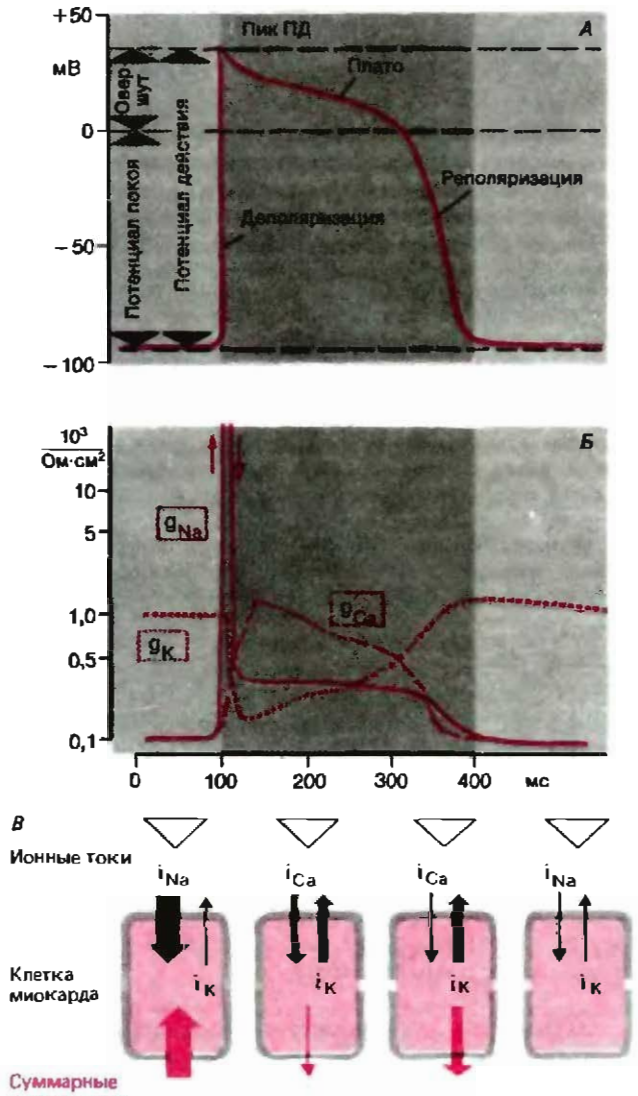


Рис. 19.4. *А*. Конфигурация потенциала действия клетки миокарда. *Б*. Изменения проницаемости для Na^+, Ca^{2+} и K^+ в процессе возникновения потенциала действия сердца. *В*. Величина и направление ионных потоков и истинный поток во время потенциала действия. Величина (показана толщиной стрелок) потока ионов зависит от проницаемости и от разницы между мембранным потенциалом E_m и равновесным потенциалом для данного иона [т.е. $i_{Na} = g_{Na} \cdot (E_m - E_{Na})$; см. с. 30]

Блокада ножек пучка Гиса. Если проведение по одной из ножек пучка Гиса нарушено, а вторая ножка или одна из ее ветвей функционирует нормально, возникает неполная блокада. Возбуждение при этом распространяется на миокард обоих желудочков от терминалей непораженных ветвей. Разумеется, при этом процесс охвата возбуждением более длителен, чем в норме.

Характеристики процесса возбуждения на клеточном уровне

Как в нервных клетках и в волокнах скелетных мышц, **потенциал действия** (ПД) в кардиомиоцитах начинается с быстрой реверсии мембранного потенциала от уровня покоя (примерно −90 мВ) до *пика ПД* (примерно +30 мВ) (рис. 19.4). За этой фазой быстрой деполяризации, продолжительность которой составляет лишь 1–2 мс, следует более длительная фаза *плато* – специфическая особенность клеток миокарда. Затем наступает фаза *реполяризации*, по окончании которой восстанавливается потенциал покоя. Длительность потенциала действия кардиомиоцитов составляет 200–400 мс, т.е. более чем в 100 раз превышает соответствующую величину для скелетных мышц и нервных волокон. Как будет показано ниже, это имеет большое функциональное значение.

Ионные механизмы возбуждения. Потенциал действия возникает в результате изменений мембранного потенциала, проницаемости для различных ионов и ионных потоков. Основы ионной теории возбуждения подробно рассмотрены в гл. 1; здесь же мы кратко остановимся на некоторых положениях этой теории применительно к особенностям клеток миокарда [2, 9, 20, 23]. *Потенциал покоя* этих клеток создается преимущественно за счет K^+*-потенциала*, поддерживаемого благодаря работе электрогенного натриевого насоса. Как и в нервных клетках, быстрая восходящая фаза ПД кардиомиоцитов обусловлена коротким, но значительным повышением проводимости для натрия (g_{Na}), что приводит к лавинообразному входу Na^+ (рис. 19.4). Однако этот начальный входящий ток Na^+ быстро инактивируется (в этом кардиомиоциты также сходны с нервными клетками), поэтому значительное замедление реполяризации в клетках миокарда обусловлено иными механизмами. К ним относятся 1) медленно развивающееся *увеличение проводимости для* Ca^{2+} (g_{Ca}), в результате которого возникает деполяризующий входящий ток кальция (*медленный входящий ток*) [21]; 2) *снижение проводимости для* K^+ (g_K), возникающее при деполяризации и уменьшающее реполя-

ризующий выходящий ток K^+ [2, 23].

Реполяризация в клетках миокарда обусловлена *постепенным уменьшением* g_{Ca}, а также тем, что при увеличении *отрицательного мембранного потенциала* повышается g_K. Уменьшение g_{Ca} приводит к снижению медленного входящего тока, а повышение g_K – к увеличению выходящего тока K^+. В состоянии покоя деполяризующие и реполяризующие токи находятся в равновесии.

Механизмы, лежащие в основе этого медленного входящего тока Ca^{2+} и быстрого входящего тока Na^+, различаются по многим параметрам, в том числе по временно́му ходу, зависимости от потенциала и чувствительности к блокирующим агентам. Так называемый быстрый натриевый канал блокируется тетродотоксином, а медленный кальциевый – ионами Cd^{2+} и органическими антагонистами Ca^{2+} (например, верапамилом, нифедипином, дилтиаземом) [5]. Порог активации натриевого канала равен примерно −60 мВ, а кальциевого – около −30 мВ. При деполяризации мембраны до −40 мВ быстрый натриевый канал инактивируется. При этом под действием сверхпороговых раздражителей могут возникать так называемые *кальциевые потенциалы действия*, имеющие более пологий передний фронт (так как медленный входящий ток в этом случае обусловливает не только плато, но и передний фронт ПД) и меньшую скорость распространения («медленный ответ» [3]).

Период рефрактерности. Определенным фазам цикла возбуждения в сердце, как и в других возбудимых тканях, соответствуют периоды невозбудимости (**абсолютной рефрактерности**) и сниженной возбудимости (**относительной рефрактерности**). На рис. 19.5 показаны эти периоды и их связь с различными фазами ПД. Во время периода абсолютной рефрактерности клетка невозбудима; затем следует период относительной рефрактерности, в течение которого возбудимость постепенно восстанавливается. Таким образом, чем больше сила повторного стимула, тем раньше можно вызвать очередной потенциал действия. ПД, возникающие в начальной стадии периода относительной рефрактерности, нарастают более полого, имеют меньшую амплитуду и длительность (рис. 19.5).

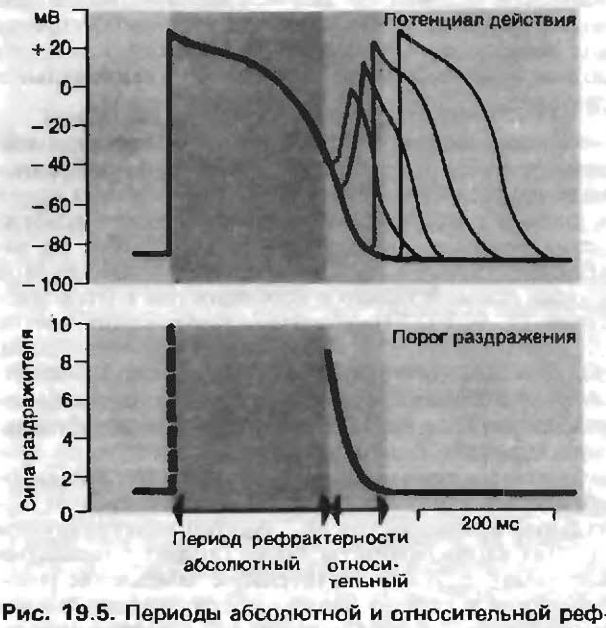


Рис. 19.5. Периоды абсолютной и относительной рефрактерности в цикле возбуждения миокардиоцита. Значения порогов во время периода относительной рефрактерности указаны в единицах, кратных минимальному порогу. Во время периода абсолютной рефрактерности (от начала потенциала действия и примерно до конца плато) порог раздражения бесконечно высок

Рефрактерность связана главным образом с инактивацией быстрых натриевых каналов, наступающей при длительной деполяризации (с. 33). Эти каналы начинают восстанавливаться лишь после того, как мембрана реполяризуется примерно до уровня −40 мВ. Таким образом, продолжительность рефрактерного периода, как правило, тесно связана с длительностью потенциала действия. Если ПД укорачивается или удлиняется, этому соответствуют такие же изменения периода рефрактерности. Однако препараты, обладающие местным анестезирующим действием, могут подавлять быстрые натриевые каналы и замедлять восстановление проницаемости после инактивации, вызывая тем самым удлинение рефрактерного периода, но не влияя на продолжительность потенциала действия.

Функциональное значение периода рефрактерности. Длительный рефрактерный период предохраняет миокард от слишком быстрого повторного возбуждения. Такое возбуждение могло бы нарушить нагнетательную функцию сердца. Вместе с тем фаза рефрактерности препятствует круговому движению возбуждения по миокарду, которое привело бы к нарушению ритмичного чередования сокращения и расслабления. В норме рефрактерный период клеток миокарда больше, чем время распространения возбуждения по предсердиям или желудочкам. Поэтому после того, как волна возбуждения из СА-узла или гетеротопного очага охватит полностью весь миокард, она угасает; *обратный вход* этой волны невозможен, так как все сердце находится в состоянии рефрактерности.

Зависимость длительности потенциала действия от частоты. Как показано на рис. 19.5, потенциал действия, возникающий сразу после окончания периода относительной рефрактерности предыдущего цикла возбуждения, характеризуется обычной крутизной переднего фронта и амплитудой. Однако длительность ПД значительно уменьшена. Таким образом, существует тесная связь между продолжительностью потенциала действия и длительностью интервала между началом этого ПД и концом предыдущего, т. е. между длительностью и частотой ПД. На рис. 19.6 приведена оригинальная запись для поло-

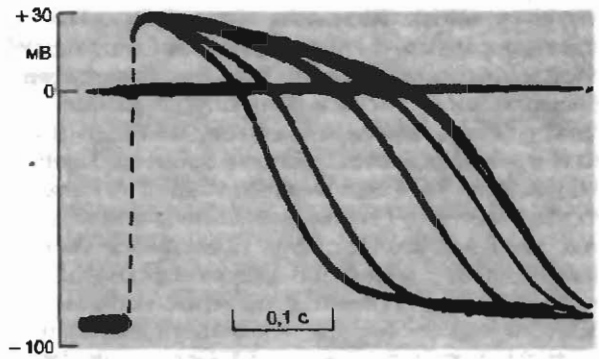


Рис. 19.6. Наложение потенциалое действия одиночного волокна изолированной трабекулярной мышцы желудочка человека, полученной при операции на сердце. При ступенчатом увеличении частоты раздражения от 24 до 162 имп/мин потенциал действия укорачивается [по Trautwein et al. Circul. Rec., **10**, 306 (1962)]

ски желудочка человека, иллюстрирующая эту зависимость.

Описанный эффект обусловлен главным образом тем, что g_K после окончания реполяризации еще повышена и лишь через некоторое время постепенно возвращается к исходному уровню (рис. 19.4). В том случае, если интервал между ПД мал, это повышение проницаемости для K^+ приводит к ускорению реполяризации в очередных циклах возбуждения.

Клеточные механизмы возникновения возбуждения в сердце. Клетки рабочего миокарда предсердий и желудочков не обладают автоматизмом. Потенциалы действия в них возникают лишь под влиянием распространяющегося возбуждения: от возбужденных участков к невозбужденным течет ток, вызывающий деполяризацию последних. Когда в результате этой деполяризации мембранный потенциал достигает критического (порогового) значения, возникает потенциал действия (с. 30). Что же касается клеток сердца, обладающих автоматизмом, то они спонтанно деполяризуются до критического уровня. Это явление можно наблюдать при прямой внутриклеточной регистрации мембранных потенциалов клеток пейсмекера. Как видно из рис. 19.7, в таких клетках за фазой реполяризации следует фаза *медленной диастолической деполяризации*, начинающаяся сразу по достижении *максимального диастолического потенциала* и приводящая к снижению мембранного потенциала до порогового уровня и возникновению ПД. В отличие от потенциала действия **медленная диастолическая деполяризация** (*пейсмекерный потенциал, препотенциал*) – это местное, нераспространяющееся возбуждение.

Истинные и латентные водители ритма. В норме ритм сердечных сокращений задают лишь несколько клеток синоатриального узла – так называемые *истинные* водители ритма. Все остальные клетки проводящей системы разряжаются, как и рабочий миокард, под действием распространяющегося возбуждения. Эти клетки называют *латентными* (скрытыми, потенциальными) водителями ритма. Потенциал действия в них возникает под влиянием токов от возбужденных участков до того, как в результате их собственной медленной диастолической деполяризации их мембранный потенциал достигнет порогового уровня. На рис. 19.7, где приведены потенциалы действия истинного и латентного пейсмекеров, показано, каким образом латентный водитель ритма может взять на себя ведущую функцию при выключении истинного водителя ритма. В связи с тем что в латентных водителях ритма медленная диастолическая деполяризация позже достигает порогового уровня, частота их разрядов ниже. Клетки же рабочего миокарда не обладают спонтанной деполяризацией, и их потенциалы действия, возникающие под влиянием внешних токов, характеризуются крутым передним фронтом на фоне постоянного потенциала покоя (рис. 19.7, нижняя кривая).

Ионные механизмы пейсмекерного потенциала. В соответствии с современными представлениями медленная диастолическая деполяризация в синоатриальном узле обусловлена иными механизмами, нежели в желудочковой проводящей системе [17]. Во-первых, для клеток СА-узла характерен более высокий постоянный фоновый натриевый ток, препятствующий достижению равновесного калиевого потенциала E_K. В связи с этим мембранный потенциал этих клеток постоянно низок, и быстрые натриевые каналы (даже если они в этих клетках имеются) инактивированы. Во время фазы реполяризации потенциала действия проницаемость мембраны для калия увеличивается, становясь выше уровня покоя. В результате мембранный потенциал приближается к равновесному калиевому потенциалу E_K и достигает максимального диастолического значения (рис. 19.7). Затем g_K постепенно снижается до уровня покоя и мембранный потенциал все более отличается от E_K, достигая в конечном счете уровня, при котором активируется медленный входящий ток, отвечающий за передний фронт ПД в данных клетках (таким образом, их потенциалы действия сходны с ПД деполяризованных клеток желудочков; см. выше). Сходные механизмы действуют и в АВ-узле.

Что же касается клеток желудочковой проводящей системы, то у них фоновая натриевая проницаемость в норме мала. В связи с этим мембранный потенциал сразу после окончания ПД достигает довольно высокого уровня, что обусловливает значительное восстановление быстрого натриевого тока. Далее начинается диастолическая деполяризация, которая в этих клетках обусловлена особым ионным каналом, не действующим в клетках СА-узла; этот канал активируется лишь при существенной поляризации и пропускает как Na^+, так и K^+ [16]. Передний фронт ПД в этих клетках крутой, так как создается быстрым входящим натриевым током.

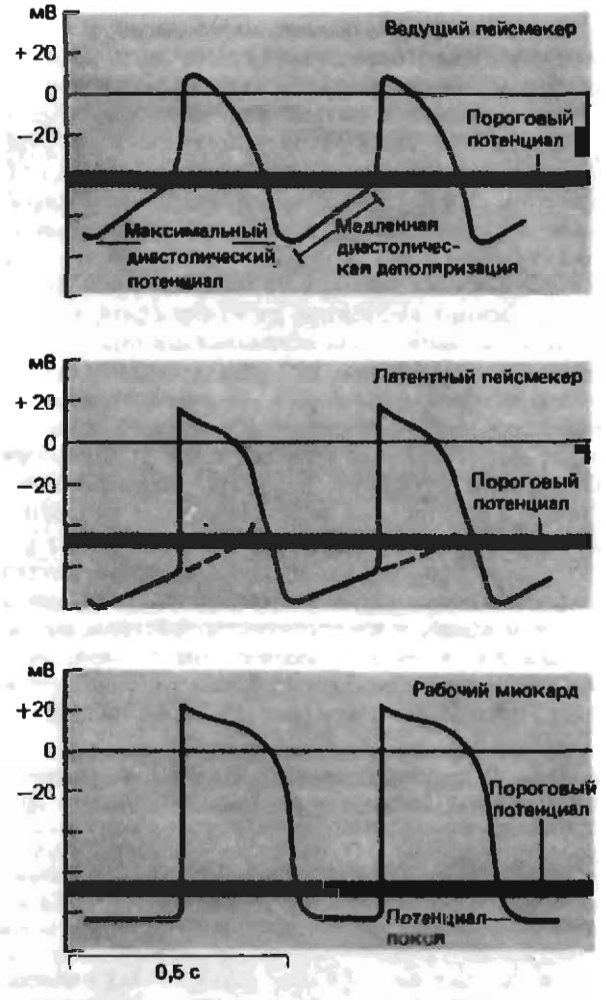


Рис. 19.7. Конфигурация потенциалов действия различных отделов проводящей системы и рабочего миокарда

Эктопические водители ритма. Способностью к спонтанному возбуждению обладают более примитивные клетки, а не высокоспециализированные рабочие кардиомиоциты. На ранних стадиях эмбрионального развития этой способностью обладают все клетки закладки сердца. По мере дифференцировки клеток предсердий и желудочков автоматизм у них исчезает и появляется устойчивый высокий потенциал покоя. Однако при некоторых патологических состояниях, связанных с частичной деполяризацией мембран (катэлектротон, растяжение, гипокалиемия, действие ионов Ba^{2+}), стабильность потенциала покоя у этих клеток утрачивается, и в результате в них может появляться диастолическая деполяризация, характерная для водителей ритма. При определенных условиях их разряды могут влиять на ритм сердца. Вместе с тем деполяризация, вызванная повышением уровня K^+, не приводит к повышению автоматизма, так как одновременно увеличивается проводимость для K^+, что подавляет спонтанную активность. Центр автоматизма, не относящийся к проводящей системе, называется *эктопическим очагом* (или *фокусом*).

Разновидности ПД в клетках сердца. В различных участках сердца потенциалы действия характеризуются определенными особенностями. ПД для некоторых отделов сердца приведены на рис. 19.8, причем потенциалы верхних отделов изображены в верхней части рисунка, а нижних – в нижней. Интервал от нулевой вертикальной линии до переднего фронта ПД соответствует времени задержки возбуждения того или иного отдела по отношению к синусному узлу. По мере удаления от синусного узла того или иного отдела проводящей системы наклон кривой медленной диастолической деполяризации клеток становится все менее крутым. Крутизна переднего фронта и амплитуда потенциала действия в клетках СА- и АВ-узлов существенно ниже, чем в остальных отделах проводящей системы. Длительность плато и соответственно рефрактерного периода в рабочих клетках предсердий меньше, чем в миокарде желудочков. Окончания волокон Пуркинье обладают весьма длительными потенциалами действия и поэтому играют роль «частотного фильтра», препятствующего слишком

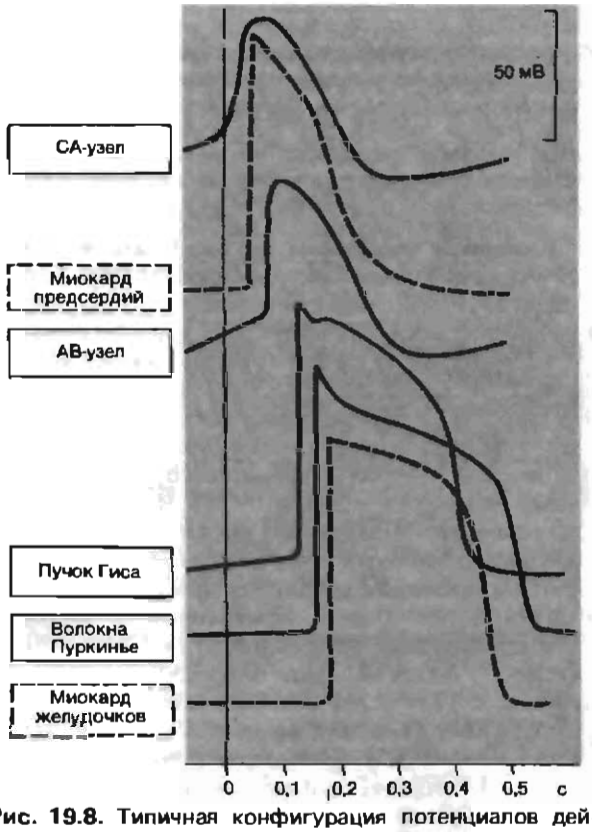


Рис. 19.8. Типичная конфигурация потенциалов действия (ПД) различных отделов сердца. Сплошными линиями изображены ПД пейсмекера и проводящей системы. Проекция начала ПД того или иного отдела на горизонтальную шкалу соответствует времени прихода волны возбуждения в этот отдел

частым сокращениям желудочков при чрезмерно высокой частоте возбуждения предсердий.

Связь между возбуждением и сокращением (электромеханическое сопряжение)

Сокращение сердца, как и скелетных мышц (с. 73), запускается потенциалом действия. Тем не менее временные соотношения между возбуждением и сокращением в этих двух типах мышц различны. Длительность потенциала действия скелетных мышц составляет лишь несколько миллисекунд, и сокращение их начинается тогда, когда возбуждение уже почти закончилось. В миокарде же возбуждение и сокращение в значительной степени перекрываются во времени (рис. 19.9, *А*). Потенциал действия клеток миокарда заканчивается только после начала фазы расслабления. Поскольку последующее сокращение может возникнуть лишь в результате очередного возбуждения, а это возбуждение в свою очередь возможно только по окончании периода абсолютной рефрактерности предшествующего потенциала действия, сердечная мышца в отличие от скелетной не может отвечать на частые раздражения суммацией одиночных сокращений, или тетанусом (с. 79).

Это свойство миокарда – **неспособность** к состоянию **тетануса** – имеет большое значение для нагнетательной функции сердца; тетаническое сокращение, продолжающееся дольше периода изгнания крови, препятствовало бы наполнению сердца. Вместе с тем сократимость сердца не может регулироваться путем суммации одиночных сокращений, как это происходит в скелетных мышцах, сила сокращений которых в результате такой суммации зависит от частоты потенциалов действия. Сократимость миокарда в отличие от скелетных мышц не может изменяться и путем включения различного числа двигательных единиц (с. 77), так как миокард представляет собой функциональный синцитий, в каждом сокращении которого участвуют все волокна (закон «все или ничего»). Эти несколько невыгодные с физиологической точки зрения особенности компенсируются тем, что в миокарде гораздо более развит механизм регуляции сократимости путем изменения процессов возбуждения либо за счет прямого влияния на электромеханическое сопряжение.

Механизм электромеханического сопряжения в миокарде. У человека и млекопитающих структуры, которые отвечают за электромеханическое сопряжение в скелетных мышцах, в основном имеются и в волокнах сердца (рис. 19.9, внизу; см. также с. 69). Для миокарда характерна **система поперечных трубочек (Т-система)**; особенно хорошо она развита в желудочках, где эти трубочки образуют продольные ответвления. Напротив, **система продольных**

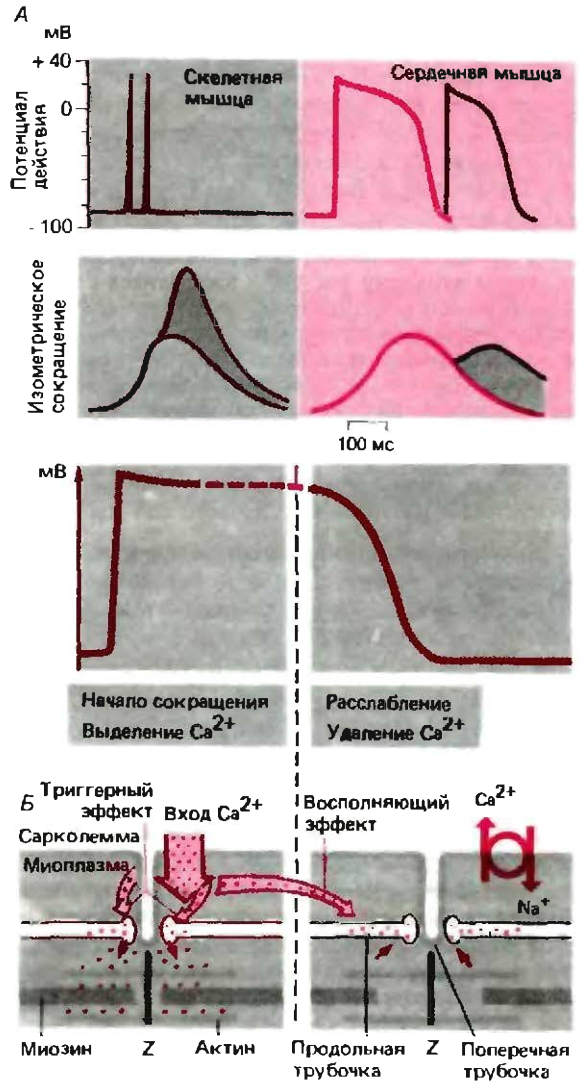


Рис. 19.9. *А.* Сопоставление во времени потенциала действия и сокращения скелетной и сердечной мышц. *Б.* Схема соотношения между возбуждением, движением Ca^{2+} и активацией сократительного аппарата

трубочек, служащих внутриклеточным резервуаром Ca^{2+}, в мышце сердца развита в меньшей степени, чем в скелетных мышцах. Как структурные, так и функциональные особенности миокарда свидетельствуют в пользу тесной взаимосвязи между внутриклеточными депо Ca^{2+} и внеклеточной средой. Ключевым событием в сокращении служит **вход** в клетку Ca^{2+} во время потенциала действия. Значение этого кальциевого тока состоит не только в том, что он увеличивает длительность потенциала действия и вследствие этого рефрактерного периода (см. выше): перемещение кальция из наружной среды в клетку создает условия для регуляции силы

сокращения. Однако количество кальция, входящего во время ПД, явно недостаточно для прямой активации сократительного аппарата; очевидно, большую роль играет выброс Ca^{2+} из внутриклеточных депо, запускаемый входом Ca^{2+} извне [24]. Кроме того, входящий в клетку Ca^{2+} пополняет запасы Ca^{2+}, обеспечивая последующие сокращения.

Если путем приложения кратковременного анодного тока уменьшить длительность одного потенциала действия, чтобы входящий ток Ca^{2+} прекратился раньше, то сокращение, соответствующее этому ПД, изменится незначительно, но последующие сокращения, возникающие уже при нормальных потенциалах действия, будут существенно ослаблены. При искусственном увеличении потенциала действия наблюдается обратный эффект, т.е. усиление последующих сокращений. Если уменьшить или увеличить продолжительность нескольких ПД, то через 5–7 циклов установится равновесие, при котором сокращения будут соответственно значительно ослаблены или усилены [14].

Таким образом, потенциал действия влияет на сократимость по меньшей мере двумя путями. Он
– играет роль **пускового механизма** («**триггерное действие**»), вызывающего сокращение путем высвобождения Ca^{2+} (преимущественно из внутриклеточных депо);
– обеспечивает **пополнение внутриклеточных запасов** Ca^{2+} в фазе расслабления, необходимое для последующих сокращений.

Механизмы регуляции сокращений. Целый ряд факторов оказывает косвенное влияние на сокращение миокарда, изменяя **длительность потенциала действия** и тем самым величину входящего тока Ca^{2+}. Примеры такого влияния – снижение силы сокращений вследствие укорочения ПД при повышении внеклеточной концентрации K^+ или действии ацетилхолина и усиление сокращений в результате удлинения ПД при охлаждении (табл. 19.1). Увеличение частоты потенциалов действия влияет на сократимость так же, как и повышение их длительности (*ритмоинотропная зависимость*, усиление сокращений при нанесении *парных стимулов*, *постэкстрасистолическая потенциация*). Так называемый феномен лестницы (нарастание силы сокращений при их возобновлении после временной остановки) также связан с увеличением внутриклеточной фракции Ca^{2+} [14].

Учитывая эти особенности сердечной мышцы, не приходится удивляться тому, что сила сокращений сердца быстро изменяется при изменении **содержания** Ca^{2+} **во внеклеточной жидкости.** Удаление Ca^{2+} из внешней среды приводит к **полному разобщению электромеханического сопряжения**: потенциал действия при этом остается почти неизменным, но сокращений не происходит.

Можно было бы ожидать, что в среде без кальция длительность потенциала действия будет **уменьшаться**, поскольку при этом нет входящего Ca^{2+} тока, пролевающего ПД. Однако этого не происходит по нескольким причинам. Во-первых, медленный канал пропускает не только Ca^{2+}, но и Na^+. При нормальной внеклеточной концентрации Ca^{2+} вклад Na^+ в медленный входящий ток невелик, однако в отсутствие кальция этот ток обеспечивается ионами Na^+. Во-вторых, внутриклеточная концентрация Ca^{2+} влияет на проницаемость для K^+: при ее снижении (например, вследствие удаления Ca^{2+} из внеклеточной среды) проницаемость для K^+ уменьшается, и реполяризация ПД задерживается [20, 21].

Ряд веществ, блокирующих вход Ca^{2+} во время потенциала действия, оказывает такой же эффект, как и удаление кальция из внешней среды. К таким веществам относятся так называемые *антагонисты кальция* (верапамил, нифедипин, дилтиазем) [5].

Напротив, при повышении внеклеточной концентрации Ca^{2+} или при действии веществ, увеличивающих вход этого иона во время потенциала действия (адреналин, норадреналин; см. с. 465), сократимость сердца увеличивается. В клинике для усиления сердечных сокращений используют так называемые **сердечные гликозиды** (препараты наперстянки, строфанта и т. д.).

В соответствии с современными представлениями сердечные гликозиды повышают силу сокращений миокарда преимущественно путем подавления Na^+/K^+-АТФазы (натриевого насоса), что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Na^+. В результате снижается интенсивность обмена внутриклеточного Ca^{2+} на внеклеточный Na^+, зависящего от трансмембранного градиента Na^+, и Ca^{2+} накапливается в клетке. Это дополнительное количество Ca^{2+} запасается в депо и может быть использовано для активации сократительного аппарата [11].

Вегетативная иннервация сердца; основные механизмы действия медиаторов вегетативной нервной системы

Сердечные центры продолговатого мозга и моста (с. 542) непосредственно управляют деятельностью сердца. Их влияния передаются по **симпатическим и парасимпатическим нервам** и касаются частоты сокращений (**хронотропное** действие), силы сокращений (**инотропное** действие), а также скорости атриовентрикулярного проведения (**дромотропное действие**). Как и в остальных органах, передатчиками нервных влияний на сердце служат химические медиаторы – **ацетилхолин** в парасимпатической нервной системе и **норадреналин** – в симпатической.

Парасимпатическая иннервация сердца. *Преганглионарные* парасимпатические *сердечные волокна* идут в составе ветвей, отходящих от **блуждающих нервов** с обеих сторон в области шеи. Волокна от

правого блуждающего нерва иннервируют преимущественно правое предсердие и особенно обильно синоатриальный узел. К атриовентрикулярному узлу подходят главным образом волокна от левого блуждающего нерва. Вследствие этого **правый** блуждающий нерв влияет преимущественно на *частоту сокращений сердца*, а **левый** – на *атриовентрикулярное проведение*. Парасимпатическая иннервация желудочков выражена слабо и оказывает свое влияние косвенно – за счет торможения симпатических эффектов.

Симпатическая иннервация. Симпатические нервы в отличие от блуждающих практически равномерно распределены по всем отделам сердца. Преганглионарные симпатические сердечные волокна берут начало в боковых рогах верхних грудных сегментов спинного мозга. В шейных и верхних грудных ганглиях симпатического ствола, в частности в звездчатом ганглии, эти волокна переключаются на постганглионарные нейроны. Отростки последних подходят к сердцу в составе нескольких *сердечных нервов*. Кроме того, симпатоадреналовая система влияет на сердце посредством катехоламинов, выделяющихся в кровь из мозгового слоя надпочечников [4].

Хронотропия. Раздражение правого блуждающего нерва или непосредственное воздействие ацетилхолином на СА-узел приводит к *снижению частоты сокращений сердца* (**отрицательный хронотропный эффект**). При сильных воздействиях возможна даже остановка сердца. Раздражение симпатических нервов или воздействие норадреналином сопровождается *ускорением ритма* сердца (**положительный хронотропный эффект**). При одновременном раздражении симпатических и блуждающих нервов обычно преобладает действие последних. Вегетативные нервы влияют на автоматизм СА-узла прежде всего путем изменения временно́го хода медленной диастолической деполяризации (рис. 19.10, *А*). Под действием блуждающих нервов диастолическая деполяризация замедляется, поэтому мембранный потенциал достигает порогового значения позже. При сильных раздражениях блуждающих нервов диастолическая деполяризация исчезает и наступает гиперполяризация клеток водителя ритма (рис. 19.11, *А*). Под влиянием *симпатических волокон*, напротив, медленная диастолическая деполяризация ускоряется, и порог достигается раньше. На оригинальных записях внутриклеточных потенциалов венозного синуса лягушки, представленных на рис. 19.11, видны эффекты блуждающих и симпатических нервов.

Симпатические нервы повышают автоматизм всех отделов проводящей системы сердца, поэтому при угнетении ведущего пейсмекера именно от влияния этих нервов может зависеть, как скоро функции водителя ритма возьмет на себя пейсмекер второго порядка и насколько действенным будет его эффект. Кроме того, симпатические нервы оказывают положительное хронотропное действие на пейсмекерные клетки, спонтанная активность которых была угнетена каким-либо экзогенным фактором, например избытком K^+ или передозировкой препаратов, влияющих на автоматизм. В то же время под влиянием этих нервов может возрастать активность эктопических очагов возбуждения и увеличиваться опасность возникновения аритмий.

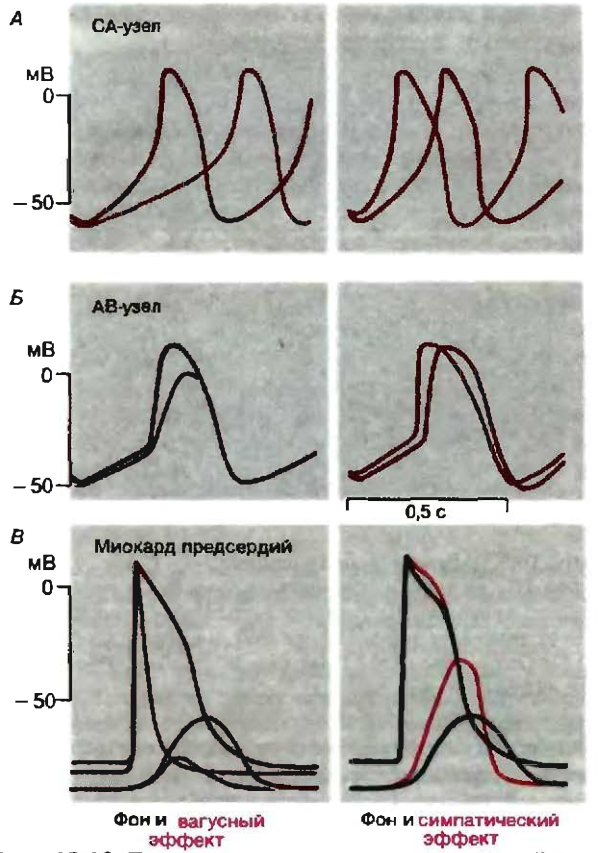


Рис. 19.10. Типичные изменения потенциалов действия СА-узла (*А*), АВ-узла (*Б*) и миокарда предсердий (*В*) под влиянием эфферентных вегетативных сердечных нервов или их медиаторов. Приведены также кривые изометрических сокращений предсердий. На миокард желудочков симпатические нервы оказывают такой же эффект, как и на предсердия; блуждающие же нервы либо не оказывают влияния на желудочки, либо влияют незначительно

Тонус блуждающих и симпатических нервов. У большинства млекопитающих, включая человека, деятельность желудочков контролируется преимущественно симпатическими нервами. Что касается предсердий и особенно синоатриального узла, то они находятся под постоянными антагонистическими воздействиями со стороны блуждающих и сим-

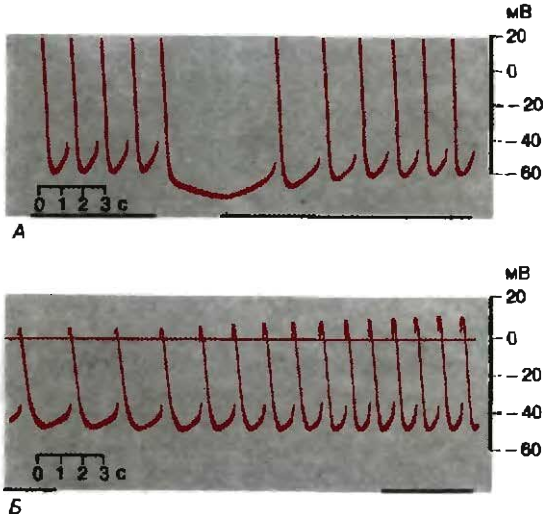


Рис. 19.11. Влияние блуждающего (*А*) и симпатического (*Б*) нервов на активность ведущего пейсмекера сердца лягушки. Длительность раздражения соответствует перерыву в нижней прямой. Частота раздражения 20 Гц [по Hutter O. F., Trautwein W. J. Gen. Physiol. **39**, 715 (1956)]

патических нервов. Этот антагонизм можно выявить, например, путем перерезки или фармакологической блокады тех или иных нервов (при этом остаются лишь влияния «противоположных» нервов). При выключении парасимпатических влияний частота сокращений сердца у собаки возрастает со 100 ударов в 1 мин (приблизительно таков ритм сердца у собаки в состоянии покоя) до 150 и более. При подавлении же симпатической активности частота падает до 60 ударов в 1 мин. Эти постоянные влияния *блуждающих* и *симпатических нервов* называются их *тонусом*. Поскольку ритм полностью денервированного сердца (*собственный ритм*) существенно выше, чем частота сокращений сердца в состоянии покоя, считается, что в покое тонус блуждающих нервов преобладает над тонусом симпатических.

Инотропия. Изменения ритма сердца сами по себе оказывают значительное влияние на силу сокращений (см. выше). Кроме того, на сократимость могут непосредственно влиять сердечные нервы (рис. 9.10). Под действием *блуждающих нервов* сила сокращений предсердий уменьшается, и одновременно на механокардиограмме увеличивается длительность восходящей фазы (интервал от начала восходящего участка кривой до максимума). Этот **отрицательный инотропный эффект** обусловлен укорочением потенциала действия (рис. 19.10, *В*). Под действием *симпатических нервов* усиливаются сокращения как предсердий, так и желудочков (**положительный инотропный эффект**). Наклон восходящего участка кривой сокращения становится круче, интервал от начала сокращения уменьшается, и скорость расслабления увеличивается. В то же время форма кривой потенциала действия изменяется весьма незначительно (рис. 19.10, *В*).

Дромотропия. В норме сердечные нервы влияют на проведение возбуждения только в области *АВ-узла* (рис. 19.12). *Симпатические* нервы стимулируют атриовентрикулярное проведение и тем самым вызывают сокращение интервала между сокраще-

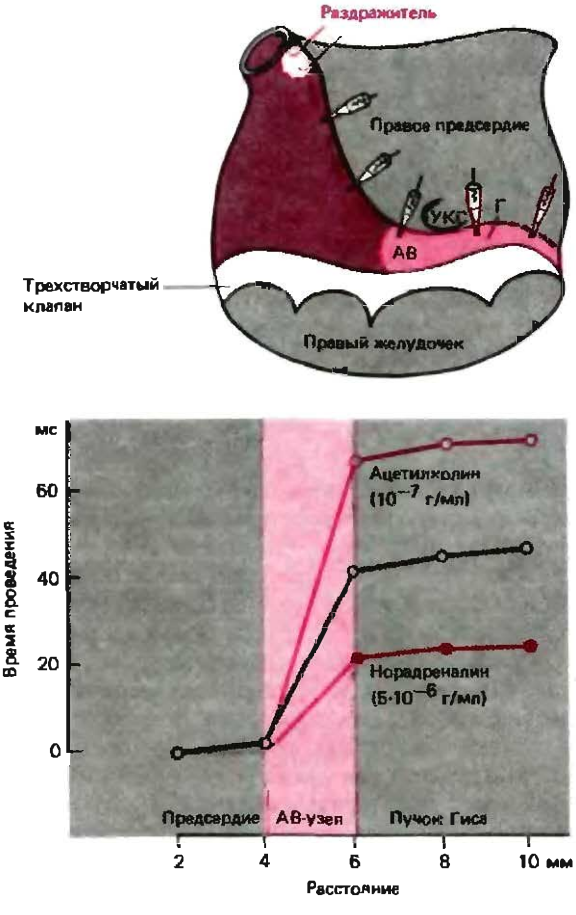


Рис. 19.12. Измерение времени проведения (т. е. интервала между нанесением раздражения и возбуждением участка под электродом) на препарате изолированного предсердия кролика. АВ – атриовентрикулярный узел; Г – пучок Гиса, УКС – устье коронарного синуса. В нижней части рисунка приведены кривые зависимости времени проведения от расстояния между раздражающим и регистрирующим электродами в контроле и при действии ацетилхолина и норадреналина. Видно, что медиаторы вегетативных нервов влияют только на время атриовентрикулярного проведения - увеличение времени проведения соответствует снижению скорости проведения, и наоборот [по Hoffman B. F. et al. Circul Res., **7**, 11 (1959)]

ниями предсердий и желудочков (**положительный дромотропный эффект**). Под действием же *блуждающих* нервов, особенно левого, атриовентрикулярная задержка увеличивается вплоть до полной преходящей атриовентрикулярной блокады (**отрицательный дромотропный эффект**). Такие влияния вегетативных нервов и их медиаторов объясняются особыми свойствами клеток АВ-узла. Как уже говорилось, клетки АВ-узла по своим свойствам весьма сходны с клетками СА-узла: в них нет быстрого натриевого тока, поэтому крутизна нарастания ПД, а соответственно и скорость распространения возбуждения сравнительно низки. Из рис. 19.10, *Б* видно, что блуждающие нервы еще больше снижают крутизну нарастания ПД, а симпатические нервы, напротив, повышают ее, что соответствующим образом отражается на скорости проведения в АВ-узле (рис. 19.12).

Батмотропия. Батмотропией называют влияние на *возбудимость* ткани, выражающееся в *снижении или повышении порога раздражения*. Убедительных данных, свидетельствующих о батмотропном влиянии медиаторов вегетативных нервов на сердце, не получено. Твердо установлено то, что симпатические нервы повышают возбудимость в случае, если она была снижена (потенциал покоя уменьшен). Понятие «батмотропный эффект» внесло не столько ясность, сколько путаницу, поэтому от него следует отказаться.

Механизм действия медиаторов. Считается, что в основе *действия блуждающих нервов* и их медиатора **ацетилхолина** лежит прежде всего **повышение проницаемости возбудимых мембран для калия.** В результате такого влияния мембранный потенциал стремится достичь равновесного потенциала для калия, что препятствует деполяризации. Этот эффект проявляется и в запаздывании медленной диастолической деполяризации в СА-узле (см. выше), и в укорочении потенциала действия миокарда предсердий, сопровождающемся ослаблением сокращений. Уменьшение крутизны нарастания потенциалов действия в АВ-узле, очевидно, также связано с этим эффектом, так как усиленный выход калия противодействует медленному входящему току кальция.

Обсуждается также возможность прямого ингибирующего действия ацетилхолина на медленный вход Ca^{2+} (т. е. **снижения кальциевой проницаемости**) в клетках предсердий. Что же касается желудочков, то в них эффект ацетилхолина связан преимущественно с **блокадой симпатического влияния**, т. е. выделения норадреналина из окончаний симпатических нервов [30][1].

Относительно действия симпатических нервов и их медиаторов к настоящему времени получены убедительные экспериментальные данные о том, что они усиливают медленный входящий кальциевый ток (т. е. **повышают кальциевую проницаемость**). При этом сила сокращений увеличивается, поскольку возрастает эффективность электромеханического сопряжения. Влияние катехоламинов на АВ-узел по вышеизложенным соображениям также, очевидно, обусловлено усилением медленного входящего кальциевого тока. Что касается ускорения расслабления сердечной мышцы, сопровождающего положительный инотропный эффект, то его связывают со **стимуляцией поступления Ca^{2+} во внутриклеточные депо.** Для положительного хронотропного эффекта симпатических нервов удовлетворительного объяснения пока нет: в СА-узле он связан, возможно, с усилением медленного кальциевого тока, но в волокнах Пуркинье более вероятно влияние на особый активируемый гиперполяризацией пейсмекерный ток [16, 20].

Фармакологические механизмы действия медиаторов на сердце. Считается, что действие медиаторов вегетативной нервной системы включает их связывание с определенными молекулярными структурами эффекторных клеток (эти структуры, как и чувствительные клетки, называют рецепторами). Влияние на сердце норадреналина и адреналина опосредовано возбуждением так называемых β-рецепторов (с. 348). Эффекты симпатических нервов и их медиаторов выключаются β-адреноблокаторами, например дихлоризопротеренолом и неталидом (с. 348). Антагонистом парасимпатических эффектов ацетилхолина в сердце, как и в других органах, служит алкалоид из белладонны *атропин*.

Афферентные нервы сердца. Сердце иннервируется не только эфферентными, но и большим количеством афферентных волокон, идущих в составе блуждающих и симпатических нервов. Бóльшая часть *афферентных* путей, принадлежащих *блуждающим* нервам, представляет собой миелинизированные волокна с чувствительными окончаниями в предсердиях и левом желудочке. При регистрации активности одиночных предсердных волокон были выделены два типа механорецепторов: **В-рецепторы,** отвечающие на пассивное растяжение, и **А-рецепторы,** реагирующие на активное напряжение.

Наряду с этими миелинизированными волокнами от специализированных рецепторов, существует еще одна большая группа чувствительных нервов, отходящих от свободных окончаний густого субэндокардиального сплетения безмякотных волокон. Эта группа афферентных путей идет в составе *симпатических нервов*. Полагают, что именно эти волокна отвечают за резкие боли с сегментарной иррадиацией, наблюдающиеся при ишемической болезни сердца (стенокардии и инфаркте миокарда).

Влияние ионного состава среды на функцию сердца. Из всех характеристик внеклеточной жидкости,

[1] По современным представлениям, подавление симпатического влияния ацетилхолином происходит на внутриклеточном уровне: ацетилхолин блокирует активацию cAMP-зависимых реакций катехоламинами.– *Прим. перев.*

влияющих на работу сердца, наибольший эффект оказывает *концентрация ионов* K^+. При *повышении* содержания K^+ в наружной среде наблюдаются: 1) снижение потенциала покоя вследствие уменьшения градиента концентрации K^+; 2) увеличение проницаемости возбудимых мембран для K^+ (как при действии ацетилхолина на миокард предсердий). Увеличение концентрации K^+ вдвое, т. е. до 8 ммоль/л (при норме 4 ммоль/л), приводит к незначительной деполяризации, сопровождающейся повышением возбудимости и скорости проведения, а также к подавлению гетеротопных очагов возбуждения. При значительном возрастании концентрации K^+ (выше 8 ммоль/л) возбудимость, скорость проведения и длительность потенциала действия падают, в результате чего уменьшается сократимость и СА-узел фактически перестает функционировать как водитель ритма. *Снижение* же внеклеточной концентрации K^+ (ниже 4 ммоль/л) приводит главным образом к повышению активности пейсмекера, при этом активируются также гетеротопные очаги возбуждения, что может сопровождаться нарушениями ритма.

Снижение возбудимости под действием растворов с высокой концентрацией K^+ (**кардиоплегических растворов**) используют в хирургии сердца, чтобы вызвать его временную остановку; кровообращение в этих условиях поддерживается специальным насосом (аппаратом искусственного кровообращения). Изменения функций сердца при сдвигах в содержании K^+ в крови, наступающих при большой физической нагрузке или при некоторых заболеваниях, могут существенно компенсироваться влиянием симпатических нервов.

В табл. 19.1 приведены важнейшие физические и химические факторы, влияющие на возбудимость и сократимость сердца (рассмотрены только преобладающие эффекты этих факторов).

19.3. Электрокардиография

При возбуждении и реполяризации сердца возникает электрическое поле, которое можно зарегистрировать на поверхности тела. При этом между различными точками тела создается разность потенциалов, изменяющаяся в соответствии с колебаниями величины и направления этого электрического поля. Кривая изменений этой разности потенциа-

Таблица 19.1. Влияние различных физических и химических факторов на электрическую и механическую активность сердца[1]

	Потенциал покоя	Потенциал действия			Скорость проведения	Крутизна пейсмекерного потенциала	Сила сокращений
		амплитуда	длительность	крутизна нарастания			
Повышение частоты сокращений сердца	0	0	–	0	0	+	«Лестница» +
Снижение частоты сокращений сердца	0	0	+	0	0	–	–
Повышение температуры	0	0	–	0	0(+)	+	–
Снижение температуры	0 → –	0 → –	+	0 → –	–	–	+
Ацидоз	0	0	+	–	–	–	–
Алкалоз	0	0	(–)	(+)	(+)	+	+
Недостаток O_2	–	–	–	–	–	+ → –	–
Повышение K_0^+	–	–	–	–	(+) → –	–	–
Снижение K_0^+	0 → –	0 → –	+ → –	0	0	0(+)	+
Повышение $[Ca_0^{2+}]$	0 → +	0	0 → –	0 → +	0	+	+
Снижение $[Ca_0^{2+}]$	0 → –	0	0 → +	0 → –	0	(+)	–
Норадреналин (адреналин)	0	0 → +	(+)	+ в АВ-узле	+ в АВ-узле	+	+
Ацетилхолин (в предсердиях)	(+)	0	–	– в АВ-узле	– в АВ-узле	–	–

[1] «+»–усиление; «–»–торможение; (0)–отсутствие эффекта; ( )–слабый эффект; «→»–изменение знака эффекта при усилении влияния

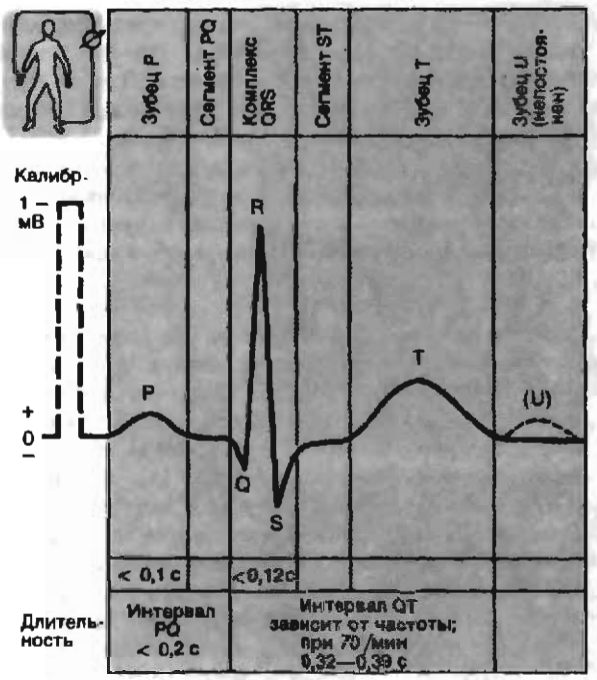


Рис. 19.13. Нормальная ЭКГ человека, полученная путем биполярного отведения от поверхности тела в направлении длинной оси сердца

лов во времени называется **электрокардиограммой** (ЭКГ). Таким образом, ЭКГ отражает *возбуждение* сердца, но *не* его *сокращение*.

Поскольку амплитуда потенциалов, непосредственно записываемых с поверхности тела, может быть меньше 1 мВ, во всех имеющихся в продаже электрокардиографах вмонтированы электронные усилители. Сигнал поступает на вход усилителя через высокочастотные емкостные фильтры с нижней полосой пропускания около 0,1 Гц, что соответствует постоянной времени 2 с. Благодаря этому на кривой ЭКГ не отражаются помехи в виде постоянных составляющих и медленных изменений потенциалов в области металлических электродов. Все электрокардиографы имеют блок калибровки: калибровочный сигнал величиной 1 мВ должен вызывать отклонение пера на 1 см.

Форма кривой ЭКГ и обозначение ее компонентов. На рис. 19.13 представлена нормальная ЭКГ, зарегистрированная при помощи электродов, наложенных на правую руку и левую ногу. На ней видны как **положительные**, так и **отрицательные** колебания (*зубцы*), обозначаемые латинскими буквами от P до T. Любые **положительные** зубцы QRS-комплекса обозначают как R-зубцы; что же касается **отрицательных** зубцов этого комплекса, то, если такой зубец предшествует R-зубцу, **он** называется Q-зубцом, а если следует за ним — S-зубцом. P- и T-зубцы могут быть как положительными, так и отрицательными. Расстояние между двумя зубцами называют *сегментом* (например, сегмент PQ — промежуток между концом зубца P и началом комплекса QRS). Термином *интервал* обозначают совокупность зубца и сегмента (интервал PQ равен расстоянию между началом зубца P и началом комплекса QRS). Интервал RR, соответствующий расстоянию между вершинами соседних R-зубцов, равен длительности одного сердечного цикла и обратно пропорционален частоте сокращений сердца (60/инт. RR (с) = уд./мин).

Соотношение между ЭКГ и процессом возбуждения сердца. Прежде чем разбирать происхождение ЭКГ, следует в общих чертах рассмотреть значение ее зубцов. На кривой ЭКГ можно выделить **предсердный и желудочковый комплексы.** Предсердный комплекс начинается с **зубца P,** соответствующего распространению возбуждения по обоим предсердиям. Далее следует **сегмент PQ,** в течение которого все отделы предсердий охвачены возбуждением. Реполяризация предсердий совпадает с началом желудочкового комплекса — участка кривой от начала зубца Q до конца зубца T. **QRS-комплекс** отражает распространение возбуждения по желудочкам, а **зубец T** — их реполяризацию. **Сегмент ST,** подобно сегменту PQ предсердного комплекса, соответствует возбужденному состоянию всех отделов желудочков. В некоторых случаях после зубца T записывается *зубец U*; возможно, этот зубец отражает реполяризацию конечных ветвей проводящей системы.

Нормальная ЭКГ. Интервал PQ, соответствующий времени от начала возбуждения предсердий до начала возбуждения желудочков, в норме должен быть короче 0,2 с. Увеличение этого интервала указывает на замедление проводимости в атриовентрикулярном узле или в пучке Гиса. Уширение комплекса QRS (более 0,12 с) служит признаком нарушения внутрижелудочкового проведения. **Длительность интервала QT** зависит от частоты сокращений сердца. Так, при ускорении ритма сердца от 40 до 180 интервал QT укорачивается от 0,5 до 0,2 с. Значения амплитуды зубцов ЭКГ примерно следующие: P < $< 0{,}25$ мВ; Q $< \frac{1}{4}$ R; R + S > 0,6 мВ; T = от $\frac{1}{6}$ до $\frac{2}{3}$ R.

Происхождение ЭКГ

Для понимания генеза ЭКГ необходимо знать следующие факты (здесь мы ограничимся их перечислением, а в дальнейшем по мере необходимости раскроем полнее):

- общее электрическое поле сердца образуется в результате **сложения полей** многочисленных **отдельных волокон** сердца (определение сердечного волокна приведено на с. 455);
- каждое возбужденное волокно представляет со-

бой **диполь**, обладающий **элементарным дипольным вектором** определенной величины и направления;
- **интегральный вектор** в каждый момент процесса возбуждения представляет собой результирующую отдельных векторов;
- величина **потенциала, измеряемого в точке, удаленной от источника,** зависит главным образом от **величины** интегрального вектора и от угла между **направлением этого вектора и осью отведения.**

Волна возбуждения и длина свободного пробега. Специализированная система очень быстро проводит возбуждение к различным отделам желудочков. Вследствие этого размер участка миокарда, активирующегося одним волокном Пуркинье (по этому участку волна возбуждения движется непрерывно), относительно невелик (около 1 см). Это расстояние называется **длиной свободного пробега.** Что же касается длины волны возбуждения, то ее можно рассчитать, умножив скорость проведения (около 1 м/с) на продолжительность возбуждения (около 0,3 с); она равна 0,3 м. Из этого следует, что в каждый момент цикла возбуждения в сердце могут существовать лишь небольшие участки волны возбуждения (рис. 19.14).

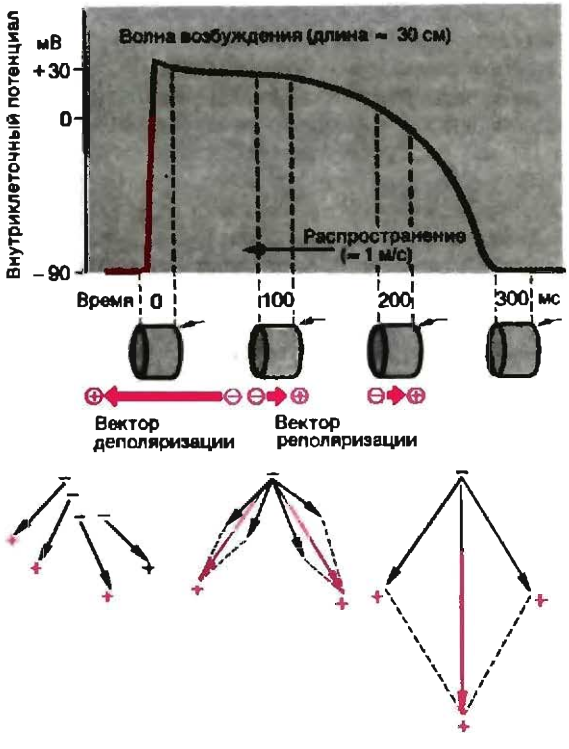


Рис. 19.14. Кривая волны возбуждения в миокарде. Для построения такой кривой значения внутриклеточных потенциалов нанесены на график как функция расстояния. Под кривой в виде цилиндрических фигур изображены сегменты миокарда, соответствующие длине свободного пробега, и распространение по ним волны возбуждения во время четырех различных фаз электрической систолы сердца. Фронт волны возбуждения генерирует вектор деполяризации. Во время фазы восстановления возникает вектор реполяризации, направленный в противоположную сторону. *Внизу:* принцип сложения векторов: из четырех векторов строятся два результирующих, а из них – один так называемый интегральный вектор.

Волокно миокарда как диполь. По мере того как волна возбуждения распространяется по волокну миокарда на участке, соответствующем длине свободного пробега, создается *градиент напряжения* (dV/dx), величина которого в каждый момент зависит от фазы возбуждения (рис. 19.14). В области фронта волны имеется крутой градиент величиной 120 мВ (соответствующей амплитуде потенциала действия) на участке длиной около 2 мм (градиент напряжения = 600 мВ/см). Напротив, во время фазы реполяризации возникают гораздо меньшие градиенты напряжения, направленные в обратную сторону. В первом приближении волокно миокарда ведет себя в физическом отношении как *переменный диполь*, характеризующийся определенной величиной и направлением. Эти параметры изображаются стрелкой (*вектор*). По определению **дипольный вектор направлен от минуса к плюсу,** т. е. от возбужденного участка к невозбужденному (возбужденный участок снаружи заряжен отрицательно по отношению к невозбужденному). Дипольный вектор переднего фронта волны возбуждения можно назвать **вектором деполяризации,** а вектор ее заднего фронта, направленный в обратную сторону,– **вектором реполяризации.**

Интегральный вектор. В каждый момент в процессе возбуждения сердца отдельные векторы суммируются и образуют интегральный вектор. Его можно построить так же, как результирующую двух сил по правилу параллелограмма; при этом, исходя из двух векторов, строят третий (рис. 19.14, внизу). Внутри стенки сердца большая часть векторов (по подсчетам до 90%) действует во взаимопротивоположных направлениях и нейтрализует друг друга.

Связь интегрального вектора с циклом возбуждения. На рис. 19.15 показаны мгновенные значения интегральных векторов для ряда последовательных стадий возбуждения сердца. По предсердиям в момент **зубца Р** возбуждение распространяется преимущественно сверху вниз; это означает, что большая часть отдельных векторов деполяризации направлена к верхушке сердца и *интегральный вектор* в этот момент также *ориентирован в этом направлении.* Во время возбуждения всех отделов предсердий

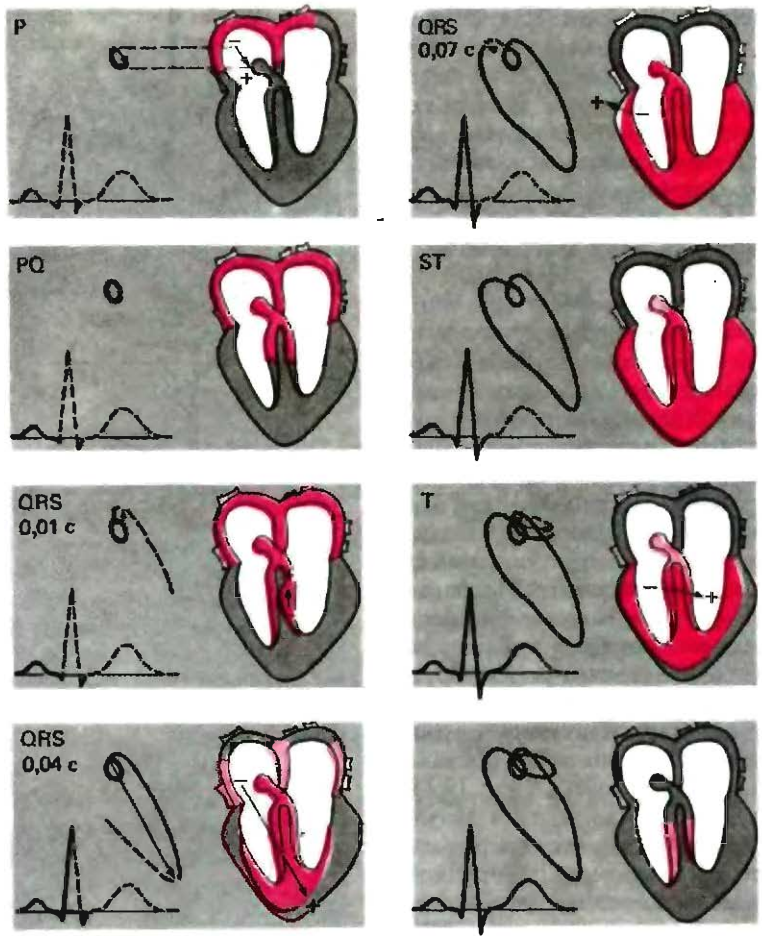


Рис. 19.15. Соотношение различных участков ЭКГ с фазами возбуждения сердца. Возбужденные участки показаны красным, участки в состоянии реполяризации розовым. Черные стрелки указывают направление и относительную величину интегрального вектора в отдельные моменты цикла возбуждения. Кривые, расположенные между изображениями ЭКГ и сердца,– это петли, описываемые концом сердечного вектора во фронтальной проекции (фронтальная векторкардиограмма). На каждом из рисунков приведены участки петли, соответствующие интервалу времени от начала возбуждения до той фазы, которая изображена на данном рисунке

разность потенциалов временно исчезает, так как потенциалы действия всех предсердных клеток находятся в стадии плато (рис. 19.14). В это время возбуждение распространяется по проводящей системе желудочков, однако общее количество возбуждающихся клеток при этом невелико и существенной разности потенциалов не возникает (**сегмент PQ**). Лишь при переходе возбуждения на рабочий миокард желудочков вновь появляются значительные градиенты напряжения. Возбуждение желудочков начинается с деполяризации левой поверхности межжелудочковой перегородки; при этом возникает интегральный вектор, направленный к *основанию сердца* (**начало комплекса QRS**). Затем вектор быстро меняет направление на противоположное (*к верхушке*), и формируется **самый крупный зубец комплекса QRS.** Это соответствует распространению возбуждения через стенку желудочков от эндокарда к эпикарду. В последнюю очередь возбуждается участок правого желудочка в области основания легочного ствола; интегральный вектор в этот момент будет направлен вправо и вверх (**конец комплекса QRS**). Распространение возбуждения по желудочкам (комплекс QRS) совпадает с реполяризацией предсердий. Когда желудочки полностью охвачены возбуждением (**сегмент ST**), разность потенциалов между различными их отделами временно исчезает, как и при возбуждении предсердий (сегмент PQ). Затем следует фаза реполяризации желудочков (**зубец T**). В течение всей этой фазы направление центрального вектора почти не изменяется: он ориентирован *влево*. Если бы реполяризация желудочков распространялась в том же направлении и с такой же скоростью, что и деполяризация, то

векторы этих процессов должны были быть направлены в противоположные стороны. Однако этого не происходит по следующим причинам. Во-первых, реполяризация протекает значительно медленнее, чем деполяризация; во-вторых, *скорость реполяризации* в разных отделах сердца *различна: в области верхушки реполяризация наступает раньше, чем у основания, а в субэпикардиальных слоях – раньше, чем в субэндокардиальных* (рис. 19.15).

Величина и направление зубцов ЭКГ. Для того чтобы разобраться в соотношении между ориентацией вектора сердца и полярностью зубцов ЭКГ, необходимо рассмотреть электрическое поле вокруг диполя, помещенного в однородную проводящую среду (рис. 19.16). Точки этого поля, обладающие одинаковыми потенциалами, образуют так называемые **изопотенциальные линии.** Из рис. 19.16, *А* и *Б* видно, что разность потенциалов (вольтаж) между точками А и Б зависит прежде всего от угла между осью диполя и осью отведения (прямой АБ) и равна *проекции интегрального вектора на ось отведения.* Если направление отведения совпадает с направлением интегрального вектора, величина регистрируемой разности потенциалов максимальна; если же эти направления взаимно перпендикулярны, разность потенциалов равна 0. В принципе это правило можно перенести и на ЭКГ человека (рис. 19.16, *В*), хотя на практике в этом случае картина значительно сложнее. Это связано с тем, что, во-первых, тело человека не является электрически однородной средой, во-вторых, сердце расположено не в центре сферического проводника. В связи с этим электрическое поле сердца на поверхности тела искажается.

Векторная петля и векторкардиография (ВКГ). Если принять, что во время одиночного цикла возбуждения сердца интегральный вектор исходит из одной точки, то конец этого вектора будет описывать в пространстве особую фигуру – **векторную петлю.** На рис. 19.15 показано, как образуется эта петля в проекции на фронтальную плоскость при одиночном возбуждении. Векторную петлю можно выводить непосредственно на экран осциллоскопа при помощи **векторкардиографии.** Принцип этой методики представлен на рис. 19.17, где в качестве примера изображена проекция интегрального вектора на фронтальную плоскость. Горизонтально расположенные электроды соединяются через усилитель с пластинами горизонтального отклонения осциллографа и смещают его луч по оси x. Сигнал с другой – вертикальной – пары электродов подается на пластины вертикального отклонения и смещает луч по оси y. В результате луч смещается от центра экрана на расстояние, определяемое величинами сигналов по осям x и y, и занимает положение, соответствующее величине и направлению интегрального вектора (красная стрелка). Поскольку точно так же отображаются на экране векторы, соответствующие любому моменту цикла возбуждения, луч осциллографа в течение этого цикла описывает кривую, соединяющую концы этих векторов, – векторную петлю. Если расположить электроды в сагиттальной или горизонтальной плоскости, можно

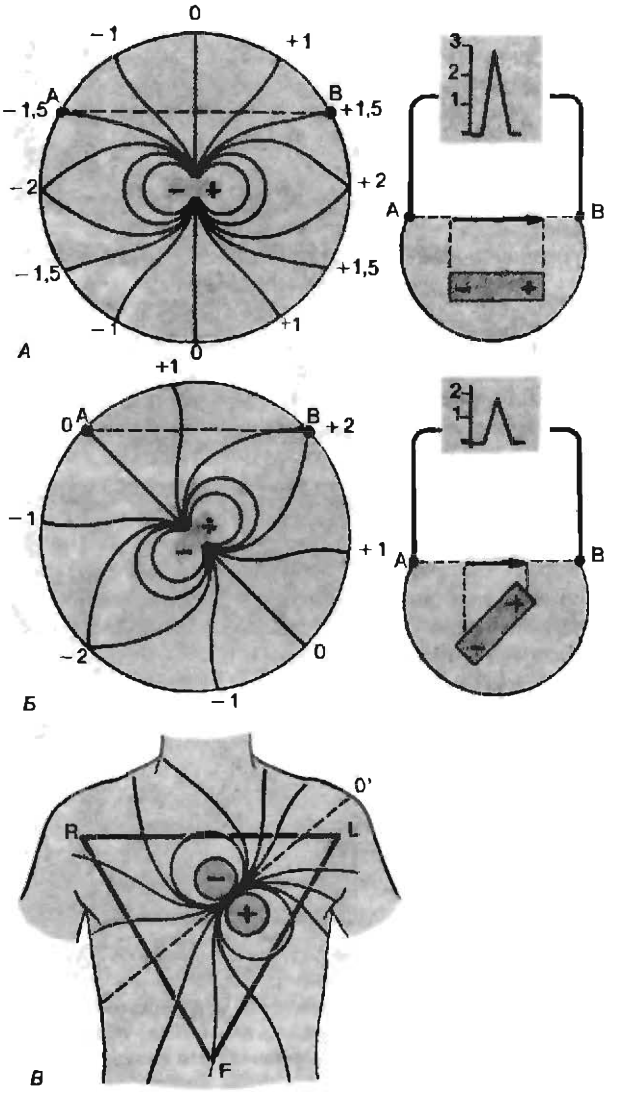


Рис. 19.16. *А, Б.* Биполярная запись электрического поля диполя в гомогенной среде с границами в виде окружности. В точках пересечения изопотенциальных линий с окружностью обозначены их относительные потенциалы. Поворот диполя (*Б*) при неизменном положении электродов приводит к снижению регистрируемого вольтвжв от 3 до 2 условных единиц. *В.* Проекция электрического поля, создаваемого диполем сердца в некий момент времени, на переднюю стенку грудной клетки. Точки R, L и F лежат в углах треугольника Эйнтховена (с. 473)

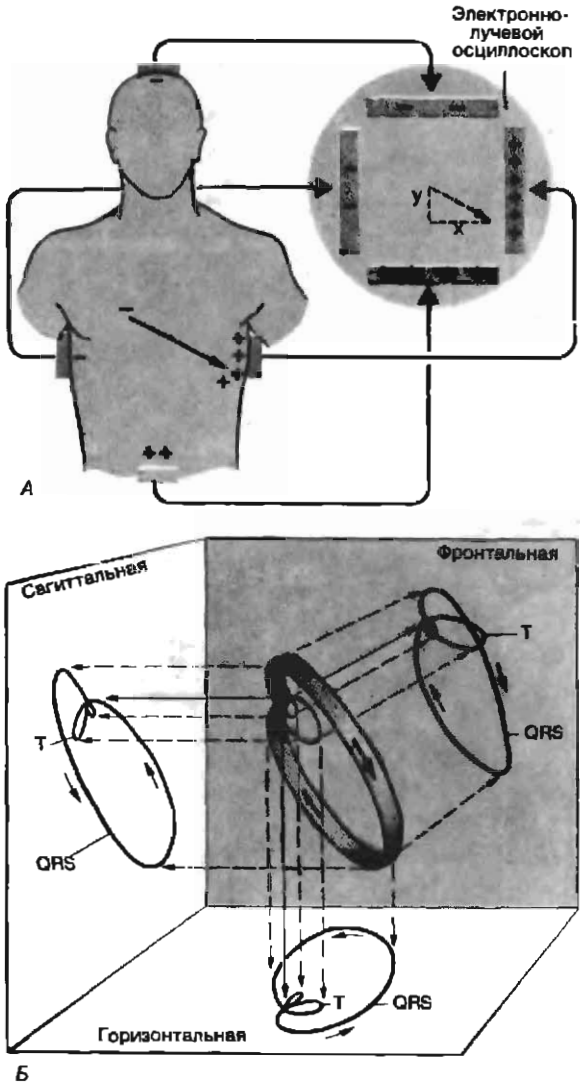


Рис. 19.17. *А.* Схема записи векторкардиограммы: парные регистрирующие электроды через предусилители соединены с одноименными отклоняющими пластинами осциллографа. Проекция поля интегрального вектора на ось каждой пары пластин вызывает отклонение электронного луча от центра экрана. Величина и направление этого отклонения соответствуют значению интегрального вектора в данный момент времени (*красная стрелка*). *Б.* Трехмерная векторная петля и ее проекции в трех плоскостях тела

получить соответствующие проекции векторной петли. Исходя из любых двух проекций, можно реконструировать трехмерную векторную петлю (рис. 19.17, внизу).

Отведения ЭКГ

Различные формы кривой ЭКГ, получаемые при использовании стандартных отведений от конечностей и грудной клетки, представляют собой проекции трехмерной векторной петли на оси этих отведений. Таким образом, векторная петля содержит столько же информации, сколько все эти кривые вместе взятые. Однако на практике предпочитают использовать привычную запись ЭКГ, отражающую изменения разности потенциалов во времени. Это связано не только с тем, что приборы, позволяющие осуществлять прямую регистрацию от двух пар электродов, менее распространены, но также с тем, что некоторые диагностически важные нарушения возбуждения сердца, в частности аритмии, легче обнаружить, исходя из ЭКГ, чем из ВКГ. Недостатком ЭКГ по сравнению с ВКГ является то, что для получения полной информации необходимо сравнивать несколько отведений.

Различают **биполярные и униполярные** отведения. Для получения униполярного отведения накладывают активный электрод на какую-либо точку поверхности тела и регистрируют изменение потенциала под этим электродом по отношению к так называемому *референтному электроду* (рис. 19.18). Можно считать, что референтный электрод помещен в «нулевой точке» диполя, т.е. между положительным и отрицательным полюсами. Рассмотрим отведения, наиболее часто используемые в клинике.

Отведения от конечностей

Биполярные: стандартные отведения Эйнтховена (I, II, III).
Униполярные: усиленные отведения по Гольдбергеру (aVR, aVL, aVF).

Грудные отведения

Биполярные: отведения по Нэбу (D, A, I), образующие так называемый малый грудной треугольник (на рис. 19.18 не показан).
Униполярные: прекардиальные отведения по Вильсону (V1–V6).
Треугольник Эйнтховена. При биполярных отведениях по Эйнтховену конечности играют роль проводников, поэтому точки, от которых отводят потенциалы, фактически расположены в местах соединения конечностей с туловищем. Таких точек три: они почти совпадают с вершинами равностороннего треугольника, стороны которого представляют собой оси отведения. Из рис. 19.19 видно, что амплитуда зубцов ЭКГ в трех стандартных отведениях отражает величину проекции фронтальной векторной петли на оси этих отведений (на рисунке приведены временные соотношения, характерные для нормальной ЭКГ).

Ось вектора QRS и ее направление. Из рис. 19.15 и 19.19 видно, что векторная петля во фронтальной

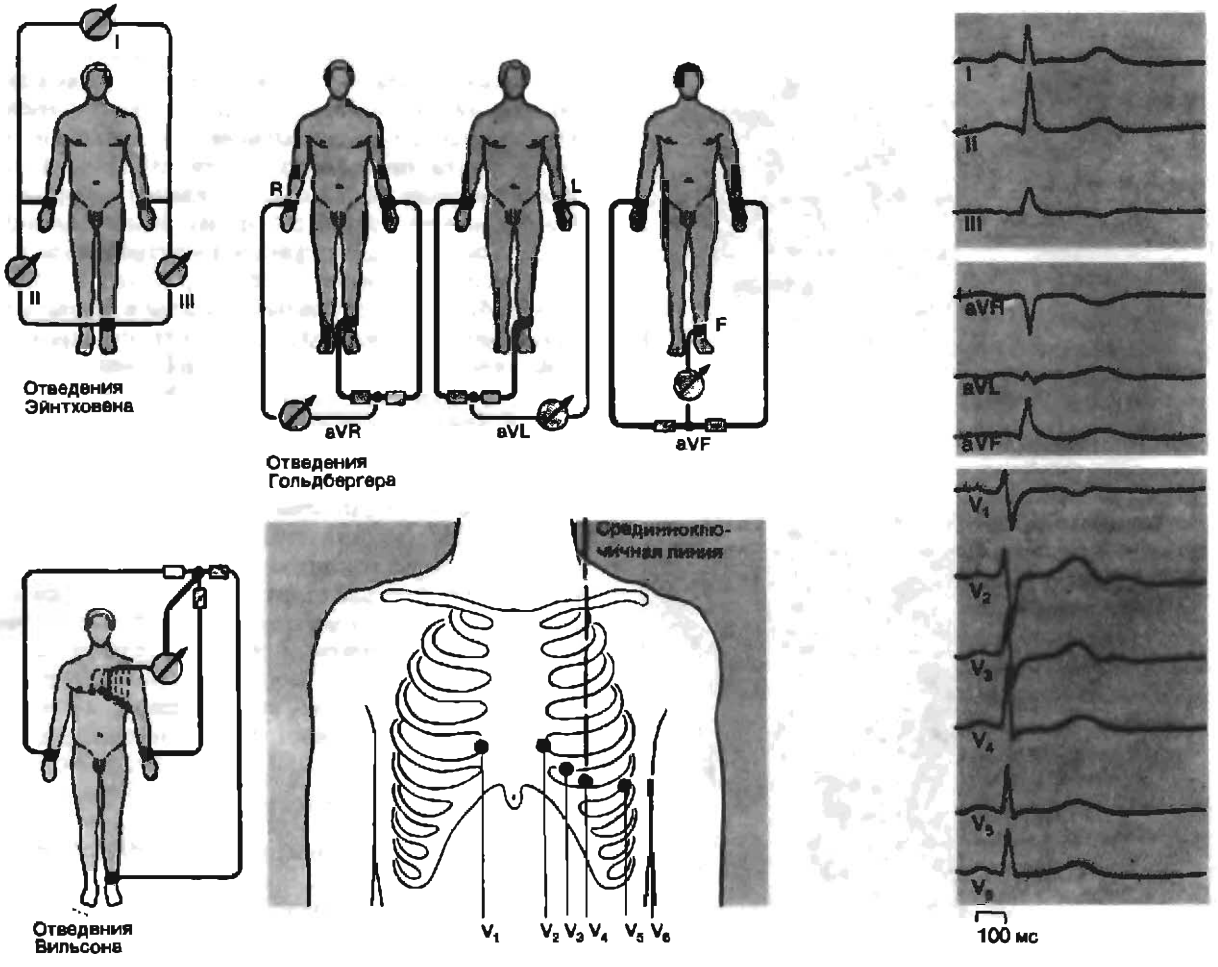


Рис. 19.18. Наиболее распространенные отведения ЭКГ. На схемах так называемых униполярных отведений (по Гольдбергеру или Вильсону) активные электроды изображены красным. Показан общий принцип расположения электродов (*внизу слева*) и точки наложения активных электродов (*внизу в центре*) для прекардиальных отведений по Вильсону. В правой части рисунка приведены типичные ЭКГ здорового человека

плоскости имеет вытянутую форму. Направление наибольшего по величине вектора (**главного вектора**) несколько неточно называют **электрической осью** сердца. При нормальном распространении возбуждения направление оси во фронтальной проекции и направление главной анатомической оси сердца совпадают, поэтому по отведениям от конечностей можно судить о **расположении сердца.** Для определения электрической оси сердца вычисляют угол между этой осью и горизонтальной линией. При нормальном положении оси он варьирует от 0° до +90° (рис. 19.19). Если угол открыт кверху, то он записывается с отрицательным знаком. Существуют следующие варианты ориентации оси QRS: **нормальное положение** ($0° < \alpha < +90°$), **отклонение оси вправо** ($+90° < \alpha < +180°$), **отклонение оси влево** ($-120° < \alpha < -0°$).

Для определения оси сердца по стандартным отведениям (рис. 19.19, нижняя часть) достаточно двух таких отведений, так как исходя из двух отведений можно построить третье. Для каждого момента цикла возбуждения справедлива зависимость: величина отклонения в отведении II равна величине отклонения в отведении I + величина отклонения в отведении III (отклонение книзу записывается с отрицательным знаком).

Электрическая ось сердца примерно совпадает с анатомической лишь в том случае, если распространение возбуждения не нарушено. В противном же случае направления этих осей могут быть совершенно различными. При таких нарушениях нельзя судить о положении сердца на основании петли QRS, однако направление этой петли вместе с другими признаками служит важным диагностическим признаком для выявления нарушений возбуждения сердца.

Униполярные отведения от конечностей по Гольдбергеру. При этих отведениях регистрируют раз-

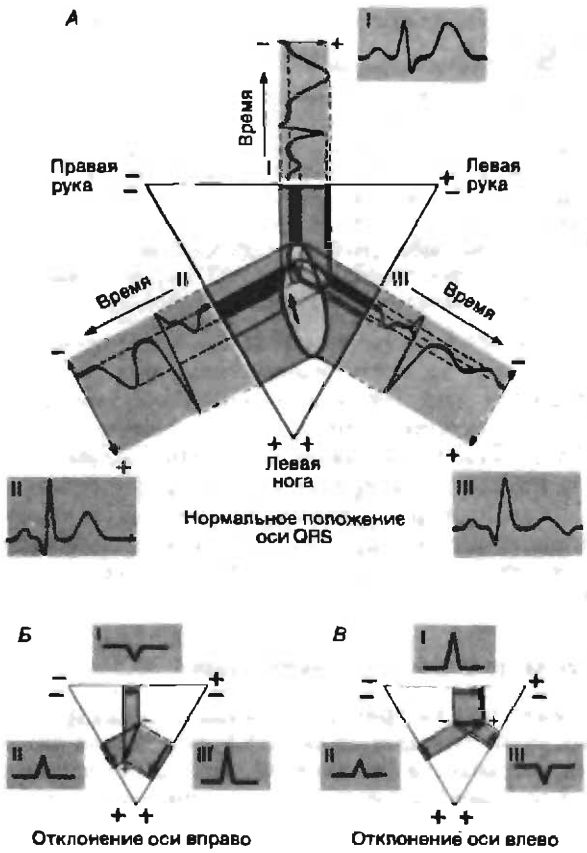


Рис. 19.19. *А*. Схема треугольника Эйнтховена. Точки отведения на конечностях лежат в вершинах равностороннего треугольника, стороны которого соответствуют осям трех стандартных отведений. Изображены проекции фронтальной векторной петли на эти оси. Типичные ЭКГ в серых прямоугольниках отражают относительную величину зубцов в разных отведениях. Для более точного анализа векторной петли необходим масштаб времени. *Б* и *В*. Направление и относительная величина наибольшего зубца комплекса QRS при отклонении оси сердца вправо и влево соответственно. Если проекция вектора направлена в ту же сторону, что и стрелки на схеме отведений, регистрируется положительный зубец

ность потенциалов между электродом, наложенным на конечность, и референтным электродом, представляющим собой объединенный электрод от двух других конечностей (см. рис. 19.18). Ось отведения aVR представляет собой биссектрису угла между стандартными отведениями I и II (рис. 19.20, *А*). Оси отведений aVL и aVF являются биссектрисами двух других углов треугольника Эйнтховена. Обозначения этих отведений происходят от терминологии, не имеющей в настоящее время большой популярности: V произошло от слова "voltage" (вольтаж) (по отношению к референтному электроду), а L, R и F обозначают соответственно левую (Left) и правую (Right) руку и левую ногу (Foot); "a"–это первая буква слова "augmented" (усиленный), так как при отведениях по Гольдбергеру регистрируются увеличенные по амплитуде потенциалы. На рис. 19.20, *Б* изображена шестиосевая система, для получения которой оси биполярных и униполярных отведений расположили так, чтобы все они пересекались в исходной точке векторных петель (при этом направления осей не были изменены). Соседние оси пересекаются под углом 30°. Эта шестиосевая система отведений дает возможность получить столь же полную информацию, как и при анализе фронтальной векторкардиограммы.

Униполярные прекардиальные отведения. Отведения от конечностей, которые мы только что рассмотрели, отражают в основном проекции векторной петли на фронтальную плоскость. Что же каса-

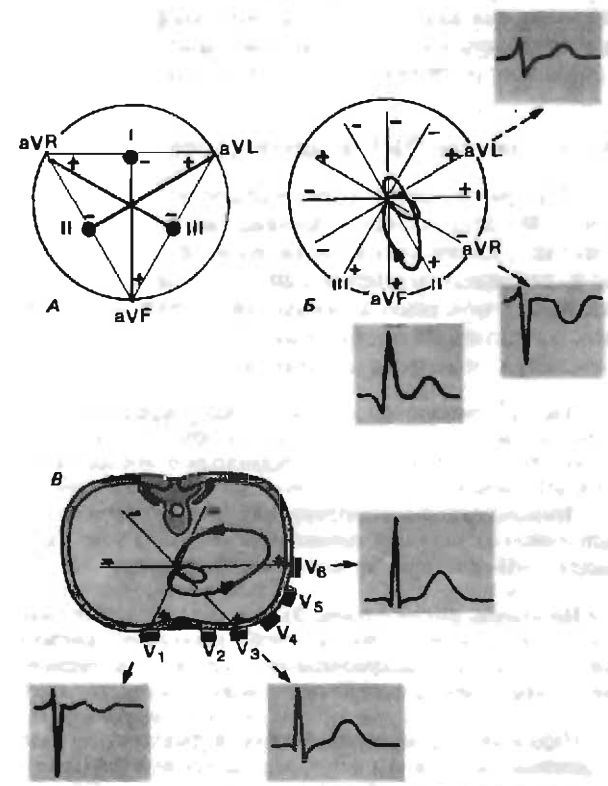


Рис. 19.20. *А*. Оси, на которые проецируется фронтальная векторная петля при униполярных отведениях от конечностей (по Гольдбергеру). *Б*. Совокупность осей униполярных (по Гольдбергеру) и биполярных (по Эйнтховену) отведений от конечностей. Отведение aVR является исключением из общего правила полярности отведений. *В*. Поперечный разрез грудной клетки на уровне сердца с изображением осей, на которые проецируется горизонтальная векторная петля при прекардиальных отведениях по Вильсону. Приведены ЭКГ в трех отведениях (V_1, V_3 и V_6)

ется униполярных прекардиальных отведений по Вильсону, то по ним можно судить главным образом о проекции интегрального вектора на *горизонтальную плоскость*. При снятии этих отведений референтный электрод получают путем объединения трех отведений от конечностей, а активный помещают на определенные участки грудной клетки в области сердца (рис. 19.18). На рис. 19.20, *В* изображены оси отведений, на которые проецируется вектор при различных расположениях грудного электрода. Положительное отклонение регистрируется, когда проекция моментного вектора на соответствующую ось направлена к активному электроду; в противном случае отклонение будет отрицательным. Следовательно, *начало отрицательного отклонения* соответствует тому моменту, когда вектор меняет свое направление: до этого момента он был направлен к активному электроду, после – от него. Этот момент имеет особое диагностическое значение, так как по нему можно судить о замедлении проведения возбуждения (нарушенной проводимости) в определенных участках сердца.

Использование ЭКГ в диагностике

ЭКГ имеет чрезвычайно важное значение в клинической кардиологии, так как это исследование позволяет распознать нарушения возбуждения сердца, являющиеся причиной или следствием его поражения. По обычным кривым ЭКГ врач может судить о следующих проявлениях деятельности сердца и его патологических состояниях.

Частота сокращений сердца. Можно определить нормальную частоту (60–90 уд. в 1 мин в покое), тахикардию (более 90 уд. в 1 мин) или брадикардию (менее 60 уд. в 1 мин).

Локализация очага возбуждения. Можно установить, расположен ли ведущий пейсмекер в синусном узле, предсердиях, АВ-узле, правом или левом желудочке.

Нарушения ритма сердца. ЭКГ дает возможность распознать различные виды аритмий (синусовая аритмия, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, трепетание и фибрилляция) и выявить их источник.

Нарушения проведения. Можно определить степень и локализацию блокады или задержки проведения (например, при синоатриальной или атриовентрикулярной блокаде, блокаде правой или левой ножки пучка Гиса или их ветвей либо при комбинированных блокадах).

Направление электрической оси сердца. Направление электрической оси сердца отражает его анатомическое расположение, а при патологии указывает на нарушение распространения возбуждения (гипертрофия одного из отделов сердца, блокада ножки пучка Гиса и т. п.).

Влияние различных внешних факторов на сердце. На ЭКГ отражаются влияния вегетативных нервов, гормональные и обменные нарушения, сдвиги в концентрациях электролитов, действие ядов, лекарств (например, наперстянки) и т. д.

Поражения сердца. Существуют электрокардиографические симптомы недостаточности коронарного кровообращения, снабжения сердца кислородом, воспалительных заболеваний сердца, поражений сердца при общих патологических состояниях и травмах, при врожденных или приобретенных пороках сердца и т. п.

Инфаркт миокарда (полное нарушение кровоснабжения какого-либо участка сердца). По ЭКГ можно судить о локализации, обширности и динамике инфаркта.

Следует, однако, помнить, что отклонения ЭКГ от нормы, за исключением некоторых типичных признаков нарушения возбуждения и проведения, дают возможность только предположить наличие патологии. О том, является ли ЭКГ нормальной или патологической, часто можно судить лишь на основании общей клинической картины, и окончательное решение о причине тех или иных нарушений ни в коем случае нельзя принимать исходя только из ЭКГ.

Некоторые патологические типы ЭКГ

Разберем на примере нескольких типичных кривых, как отражаются на ЭКГ нарушения ритма и проводимости. За исключением особо оговоренных случаев, везде будут представлены кривые, записанные при стандартном отведении II (см. рис. 19.13).

Синусный ритм. Для того чтобы иметь возможность судить о патологических изменениях, рассмотрим сначала нормальную ЭКГ (рис. 19.21, *А*). Пейсмекер расположен в СА-узле; QRS-комплексу предшествует нормальный зубец Р. На рис. 19.21, *А* над ЭКГ изображена схема возбуждения сердца, оказавшаяся довольно удобной для описания нарушений ритма или проведения. В направлении сверху вниз на схеме изображена последовательность охвата возбуждением сердца, а по горизонтальной оси отложена длительность абсолютной рефрактерности предсердий и желудочков.

Ритмы, возникающие в атриовентрикулярном соединении (рис. 19.21, *Б*). При таких ритмах импульсы из источника, расположенного в области АВ-соединения (в АВ-узле и непосредственно прилегающих к нему отделах проводящей системы), поступают как в желудочки, так и в предсердия. При этом импульсы могут проникать и в СА-узел. Поскольку возбуждение распространяется по предсердиям ретроградно, *зубец Р* в таких случаях *отрицателен*, а комплекс QRS не изменен, так как внутрижелудочковое проведение не нарушено. В зависимости от временных соотношений между ретроградным возбуждением предсердий и возбуждением желудочков отрицательный зубец Р может предшествовать комплексу QRS (рис. 19.21, *Б*, 1),

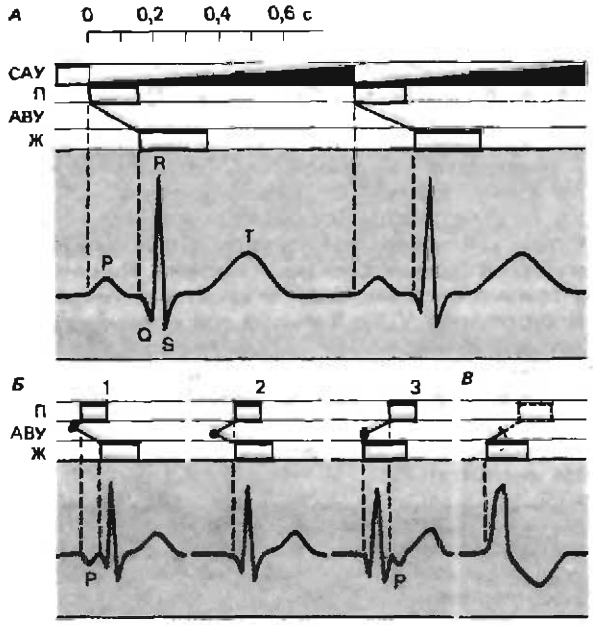


Рис. 19.21. *А.* Схема нормального распространения возбуждения по сердцу. Сверху вниз изображена последовательность охвата возбуждением различных отделов: временные интервалы отложены по горизонтальной оси. Абсолютные периоды рефрактерности для предсердий (П) и желудочков (Ж) указаны по оси абсцисс. САУ – импульсы из СА-узла. *Б.* (1–3). Импульс возникает в различных отделах атриовентрикулярного соединения (АВУ); предсердия возбуждаются ретроградно (зубец Р отрицателен); 2 возбуждение предсердий совпадает с комплексом QRS. *В.* Если возбуждение возникает в желудочках, то оно распространяется медленно и комплекс QRS резко деформирован. При этом возможно обратное проведение возбуждения в предсердия

сливаться с ним (рис. 19.21, *Б*, 2) или следовать за ним (рис. 19.21, *Б*, 3). В этих случаях говорят соответственно о ритме из верхнего, среднего или нижнего отдела АВ-соединения, хотя эти термины не совсем точны.

Ритмы, возникающие в желудочке (рис. 19.21, *В*). Движение возбуждения из эктопического внутрижелудочкового очага может идти разными путями в зависимости от местонахождения этого очага и от того, в какой момент и где именно возбуждение проникает в проводящую систему. Поскольку скорость проведения в миокарде меньше, чем в проводящей системе, длительность распространения возбуждения в таких случаях обычно увеличена. Ненормальное проведение импульса приводит к деформации комплекса QRS.

Экстрасистолы. Внеочередные сокращения, временно нарушающие ритм сердца, называются *экстрасистолами.* Они могут быть по происхождению как **наджелудочковыми** (из СА-узла, предсердий или АВ-соединения), так и **желудочковыми.** В простейшем случае экстрасистолы возникают в промежутке между двумя нормальными сокращениями и не влияют на них; такие экстрасистолы называют *интерполированными* (рис. 19.22, *А*). Интерполированные экстрасистолы встречаются крайне редко, так как они могут возникать лишь при достаточно медленном исходном ритме, когда интервал между сокращениями длительнее одиночного цикла возбуждения. Такие экстрасистолы всегда исходят из желудочков, поскольку возбуждение из желудочкового очага не может распространяться по проводящей системе, находящейся в фазе рефрактерности предыдущего цикла, переходить на предсердия и нарушать синусный ритм. Если желудочковые экстрасистолы возникают на фоне более высокой частоты сокращений сердца, то они, как правило, сопровождаются так называемыми **компенсаторными паузами.** Это связано с тем, что очередной импульс из СА-узла поступает к желудочкам, когда они еще находятся в фазе абсолютной рефрактерности экстрасистолического возбуждения, из-за чего импульс не может их активировать (рис. 19.22, *Б*). К моменту прихода следующего импульса желудочки уже находятся в состоянии покоя, поэтому первое постэкстрасистолическое сокращение следует в нормальном ритме. Промежуток времени между последним нормальным сокращением и первым постэкстрасистолическим равен двум интервалам RR, однако, когда наджелудочковые или желудочковые экстрасистолы проникают в СА-узел, наблюдается сдвиг по фазе исходного ритма (рис. 19.22, *В*). Этот сдвиг связан с тем, что возбуждение, ретроградно прошедшее в СА-узел, прерывает диастолическую деполяризацию в его клетках, вызывая новый импульс.

Нарушения атриовентрикулярного проведения. На рис. 19.22, *Г* представлена ЭКГ при *полной атриовентрикулярной блокаде.* При этом нарушении предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга (разд. 19.2) – предсердия в синусном ритме, а желудочки в более медленном ритме пейсмекера третьего порядка. Если водитель ритма желудочков при этом локализован в пучке Гиса, то распространение возбуждения по нему не нарушается и форма QRS-комплекса не искажается. При *неполной атриовентрикулярной блокаде* импульсы от предсердий периодически не проводятся на желудочки; например, к желудочкам может проходить только каждый второй (блокада 2:1) или каждый третий (блокада 3:1) импульс из СА-узла. В некоторых случаях интервал PQ постепенно увеличивается, и наконец наблюдается выпадение QRS-комплекса; затем вся эта последовательность повторяется *(периоды Венкебаха).* Подобные нарушения атриовентрикулярной проводимости легко могут быть получены в эксперименте при воздействиях, снижающих потенциал покоя (увеличение содержания K^+, гипоксия и т. д.).

Изменения сегмента ST и зубца Т. При повреждениях миокарда, связанных с гипоксией или другими факторами, в одиночных волокнах миокарда прежде всего снижается

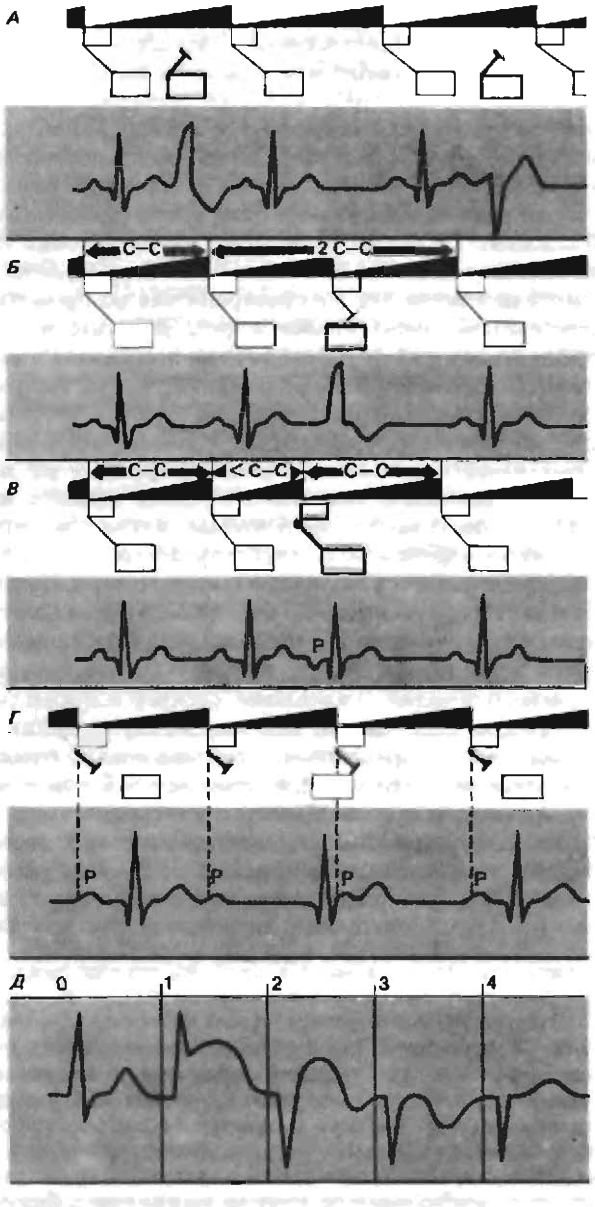


Рис. 19.22. Некоторые типичные нарушения ЭКГ. *А.* Интерполированные желудочковые экстрасистолы; разная конфигурация экстрасистолических комплексов указывает на то, что они исходят из различных эктопических очагов в желудочках. Обратного проведения в предсердия нет. *Б.* Желудочковая экстрасистола с полной компенсаторной паузой; С–С – нормальный межимпульсный интервал. *В.* Наджелудочковая экстрасистола из области атриовентрикулярного соединения с неполной компенсаторной паузой. *Г.* Полная атриовентрикулярная блокада (блокада III степени). *Д.* Динамика ЭКГ при инфаркте миокарда. В качестве примера приведено отведение V_3 по Вильсону при инфаркте передней стенки. 0 – нормальная ЭКГ до инфаркта. 1 – острая стадия инфаркта (первые часы); 2 – подострая стадия (от нескольких часов до нескольких суток); 3 – поздняя стадия (от нескольких суток до нескольких недель); 4 – постинфарктные изменения (спустя месяцы и годы после инфаркта)

уровень плато потенциала действия и лишь затем наступает существенное уменьшение потенциала покоя. На ЭКГ эти изменения проявляются во время фазы реполяризации: зубец Т уплощается или становится отрицательным, а сегмент ST смещается вверх или вниз от изолинии. В случае прекращения кровотока в одной из коронарных артерий (*инфаркт миокарда*) формируется участок омертвевшей ткани, о расположении которого можно судить, анализируя одновременно несколько отведений (в частности, грудных). Следует помнить, что ЭКГ при инфаркте претерпевает значительные изменения во времени (рис. 19.22, *Д*). Для ранней стадии инфаркта характерен «монофазный» желудочковый комплекс, обусловленный подъемом сегмента ST. После того как пораженный участок отграничивается от неповрежденной ткани, монофазный комплекс перестает регистрироваться.

Трепетание и мерцание (фибрилляция) предсердий. Эти аритмии связаны с хаотическим распространением возбуждения по предсердиям, в результате которого происходит *функциональная фрагментация* этих отделов – одни участки сокращаются, а другие в это время находятся в состоянии расслабления. При **трепетании предсердий** на ЭКГ вместо зубца Р регистрируются так называемые волны трепетания, имеющие одинаковую пилообразную конфигурацию и следующие с частотой (220–350)/мин (рис. 19.23, *А*). Это состояние сопровождается неполной атриовентрикулярной блокадой (желудочковая проводящая система, обладающая длительным рефрактерным периодом, не пропускает такие частые импульсы), поэтому на ЭКГ через одинаковые интервалы появляются неизмененные QRS-комплексы. При **мерцании предсердий** (рис. 19.23, *Б*) активность этих отделов регистрируется только в виде высокочастотных [(350–600)/мин] нерегулярных колебаний. Интервалы между QRS-комплексами при этом различны (**абсолютная аритмия**), однако, если других нарушений ритма и проводимости нет, конфигурация их не изменена. Существует ряд промежуточных состояний между трепетанием и мерцанием предсердий. Как правило, гемодинамика при этих нарушениях страдает незначительно, иногда такие больные даже не подозревают о существовании у них аритмии.

Трепетание и фибрилляция желудочков. Трепетание и фибрилляция желудочков чреваты гораздо более серьезными последствиями. При этих аритмиях возбуждение распространяется по желудочкам хаотически, и в результате страдают их наполнение и выброс крови. Это приводит к остановке кровооб-

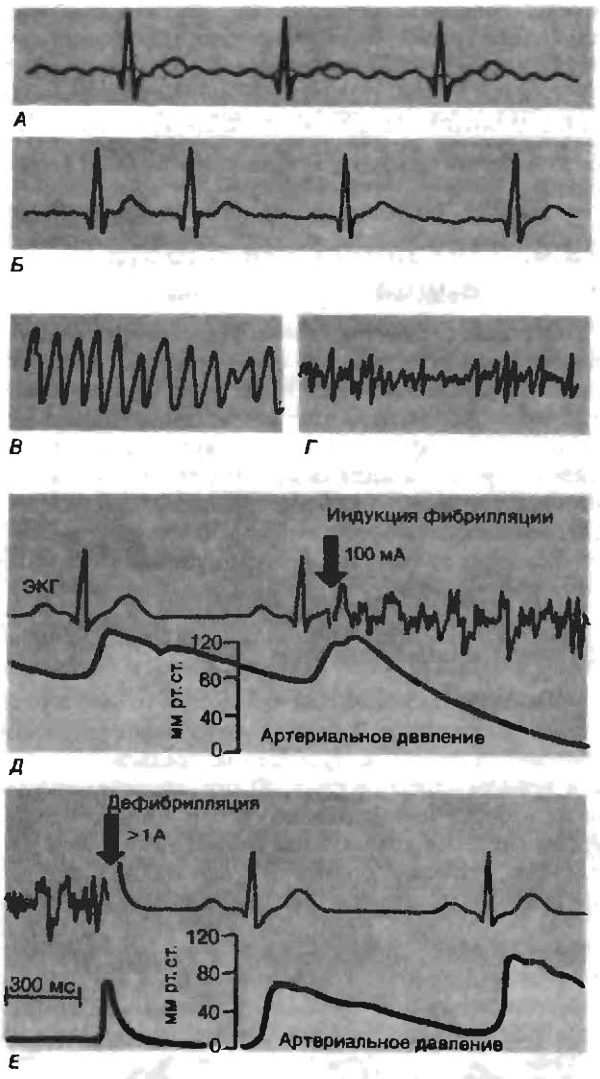


Рис. 19.23. ЭКГ при трепетании и фибрилляции (мерцании). *А.* Трепетание предсердий; волны трепетания, совпадающие с желудочковыми комплексами, изображены штриховыми линиями, к желудочкам проводится лишь каждая четвертая волна. *Б.* Аритмия желудочков при фибрилляции (мерцании) предсердий. *В.* Трепетание желудочков. *Г.* Фибрилляция желудочков. *Д.* Возникновение фибрилляции желудочков при нанесении электрического импульса (1000 мА) в уязвимый период. *Е.* Прекращение фибрилляции под действием импульса электрического тока большей величины (> 1 А)

ращения и потере сознания. Если в течение нескольких минут движение крови не восстанавливается, наступает смерть. При **трепетании желудочков** на ЭКГ регистрируются высокочастотные крупные волны (рис. 19.23, *В*), а при их **фибрилляции** – колебания различной формы, величины и частоты (рис. 19.23, *Г*). Трепетание и фибрилляция желудочков возникают при разных воздействиях на сердце – гипоксии, закупорке коронарной артерии (инфаркте), чрезмерном растяжении и охлаждении, передозировке лекарств, в том числе вызывающих наркоз, и т. п. Фибрилляция желудочков является самой частой причиной смерти при электротравме.

Причины трепетания и фибрилляции. Для раскрытия причин трепетания и фибрилляции наиболее важен вопрос о нарушении электрических процессов в миокарде. Существуют две основные точки зрения относительно механизмов этого нарушения: 1) гипотеза нарушения **генерации** возбуждения; 2) гипотеза нарушения **проведения** возбуждения. Согласно первой гипотезе, фибрилляция возникает в результате активности одного или нескольких эктопических очагов; эти очаги разряжаются в высоком ритме, возбуждают соответствующие отделы сердца и тем самым подавляют нормальный автоматизм и проведение. В соответствии со второй точкой зрения причиной фибрилляции служит обратное распространение возбуждения (reentry) [13]. При таком распространении в миокарде циркулируют замкнутые волны возбуждения. Для этого необходимы два условия. Во-первых, **длина волны возбуждения** (произведение скорости проведения на рефрактерный период) должна быть в достаточной степени **укорочена**, чтобы в миокардиальной сети был возможен ее обратный вход. Это происходит либо при укорочении рефрактерного периода, либо при снижении скорости проведения, либо при соблюдении обоих этих условий. Во-вторых, должен существовать временный односторонний блок проведения, так как при этом волны возбуждения не будут сталкиваться и гасить одна другую (рис. 19.24).

В настоящее время считают, что оба механизма могут играть роль в генезе фибрилляции: эктопические очаги – в ее возникновении, а круговое движение или обратное распространение волны возбуждения – в ее поддержании. Между трепетанием и фибрилляцией существует ряд переходных стадий, различающихся в зависимости от степени функциональной фрагментации миокарда (размеров очагов, возбуждающихся независимо друг от друга).

Уязвимый период. Как в эксперименте, так и в естественных условиях одиночный надпороговый электрический стимул может вызвать трепетание или фибрилляцию желудочков, если он попадает в так называемый *уязвимый период*. Этот период наблюдается во время фазы реполяризации и приблизительно совпадает с восходящим коленом зубца Т на ЭКГ (рис. 19.23, *Д* и 19.24). В уязвимый период одни клетки сердца находятся в состоянии абсолютной, а другие – относительной рефрактерности. Как указывалось выше (разд. 19.2), если на сердце наносить раздражение во время фазы относительной рефрактерности, то следующий рефрактерный период будет короче. Кроме того, как видно из рис. 19.24, в этот период может наблюдаться односторонняя блокада проведения. Благодаря этому создаются условия для обратного распространения возбуждения. Экстрасистолы, возникающие в уязвимый период, могут, подобно электрическому раздражению, привести к фибрилляции желудочков.

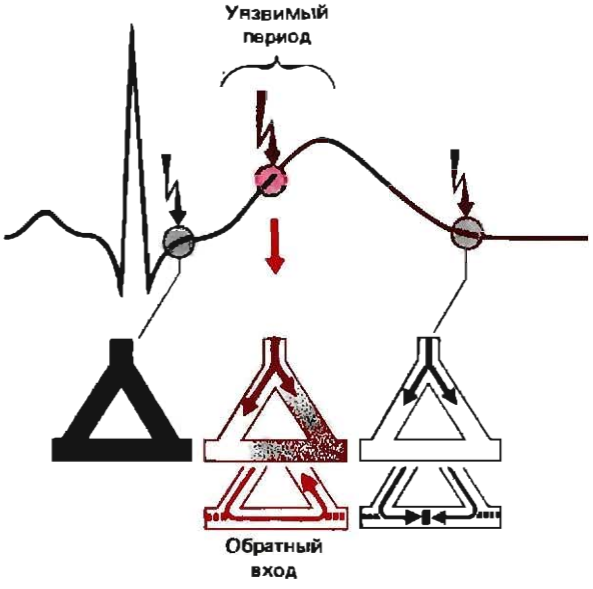


Рис. 19.24. Схема, поясняющая понятие уязвимого периода желудочков. Треугольники под кривой ЭКГ изображают разветвленные сети в миокарде. Во время уязвимого периода некий участок этой сети частично пребывает в состоянии рефрактерности, поэтому, когда в результате раздражения возникает волна возбуждения, она проводится только в одном направлении. Когда же этот участок выходит из состояния рефрактерности, становится возможным повторный вход в него волны возбуждения в обратном направлении (при условии что длина волны возбуждения не больше, чем длина самого этого участка). Если раздражение наносится раньше, то возбуждение не возникает вовсе (желудочки целиком пребывают в состоянии абсолютной рефрактерности), а если позже, то условия для обратного входа волны уже не создаются

Электрическая дефибрилляция. Электрическим током можно не только вызвать трепетание и фибрилляцию, но и при определенных условиях его применения прекратить эти аритмии. Для этого необходимо приложить одиночный короткий импульс тока силой в несколько ампер. При воздействии таким импульсом через широкие электроды, помещенные на неповрежденную поверхность грудной клетки, хаотические сокращения сердца обычно мгновенно прекращаются (рис. 19.23, *Е*). Такая электрическая *дефибрилляция* служит самым надежным способом борьбы с грозными осложнениями трепетанием и фибрилляцией желудочков.

Синхронизирующее действие электрического тока, приложенного к обширной поверхности, очевидно, обусловлено тем, что этот ток одновременно возбуждает множество участков миокарда, не пребывающих в состоянии рефрактерности. В результате циркулирующая волна застает эти участки в фазе рефрактерности, и дальнейшее ее проведение блокируется. Фибрилляция желудочков приводит к остановке кровообращения, сопровождающейся необратимыми повреждениями ряда органов (так, деятельность головного мозга можно восстановить не позже чем через 8–10 мин после прекращения работы сердца). В связи с этим, чтобы электрическая дефибрилляция была эффективной, необходимо предотвратить такие повреждения. Для этого производят закрытый массаж сердца, благодаря которому кровообращение в какой-то степени поддерживается, и искусственное дыхание «рот в рот» (с. 576). Этими приемами должен владеть любой студент-медик.

19.4. Механическая работа сердца

Огромное значение процессов возбуждения в сердце состоит в том, что они управляют его механической деятельностью. Именно возбуждение клеток миокарда вызывает их сокращение. Однако для того, чтобы кровь в результате чередований сокращения и расслабления сердца передвигалась в нужном направлении – от вен к артериям, – необходима согласованная работа клапанов. В сердце существует два вида клапанов, препятствующих обратному току крови.

Функция клапанов сердца

Клапаны расположены «на входе» и «на выходе» обоих желудочков сердца. *Атриовентрикулярные клапаны* (в левом желудочке – митральный клапан, а в правом – трехстворчатый) препятствуют обратному забросу (регургитации) крови в предсердия во время систолы желудочков. *Аортальный* и *легочный клапаны*, расположенные у основания крупных артериальных стволов, предупреждают регургита-

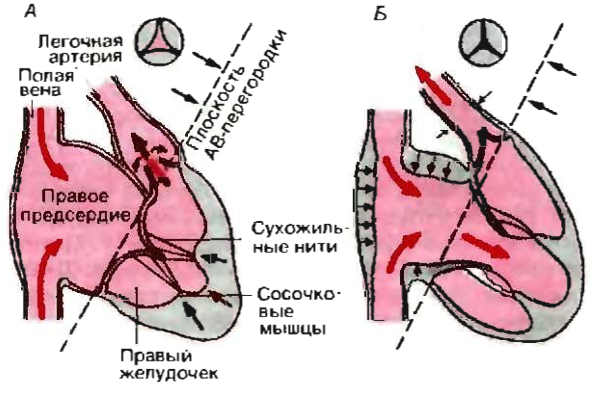


Рис. 19.25. Схема продольного среза правого сердца, показывающая механизмы деятельности клапанов и присасывающего эффекта смещения атриовентрикулярной перегородки. *А*. Диастола предсердий, систола желудочков; трехстворчатый клапан закрыт, легочный открыт. *Б*. Систола предсердий, диастола желудочков; трехстворчатый клапан открыт, легочный закрыт. На врезках вверху изображен легочный клапан (вид со стороны полости желудочка)

цию крови в желудочки при диастоле (рис. 19.25).

Атриовентрикулярные клапаны образованы перепончатыми листками (створками), свешивающимися в желудочки наподобие воронки. Их свободные концы соединены тонкими сухожильными связками (нитями) с сосочковыми мышцами; это препятствует заворачиванию створок клапанов в предсердия во время систолы желудочков. Общая поверхность клапанов гораздо больше, чем площадь атриовентрикулярного отверстия, поэтому их края плотно прижимаются друг к другу. Благодаря такой особенности клапаны надежно смыкаются даже при изменениях объема желудочков. Аортальный и легочный клапаны устроены несколько по-иному: каждый из них состоит из трех кармашков в виде полумесяцев, окружающих устье сосуда (поэтому их называют *полулунными клапанами*). Когда полулунные клапаны замкнуты, их створки образуют фигуру в виде трехконечной звезды (рис. 19.25). Во время диастолы токи крови устремляются за створки клапанов и завихряются позади них (эффект Бернулли); в результате клапаны быстро закрываются, благодаря чему регургитация крови в желудочки очень невелика. Чем выше скорость кровотока, тем плотнее смыкаются створки полулунных клапанов.

Сердечный цикл

Открывание и закрывание сердечных клапанов связаны прежде всего с изменениями давления в тех полостях сердца и сосудах, которые отграничиваются этими клапанами. Движение клапанов в свою очередь влияет на сократительную функцию сердца.

Систолу и диастолу разделяют на несколько периодов. Каждый из этих периодов характеризуется либо изменением давления при постоянном объеме, либо изменением объема при относительно небольшом изменении давления. Систола подразделяется на **период изволюмометрического сокращения** и **период изгнания**, а диастола – на **период изволюмометрического расслабления** и **период наполнения**. На рис. 19.26 изображены временные соотношения между этими периодами и некоторые параметры цикла для левого желудочка.

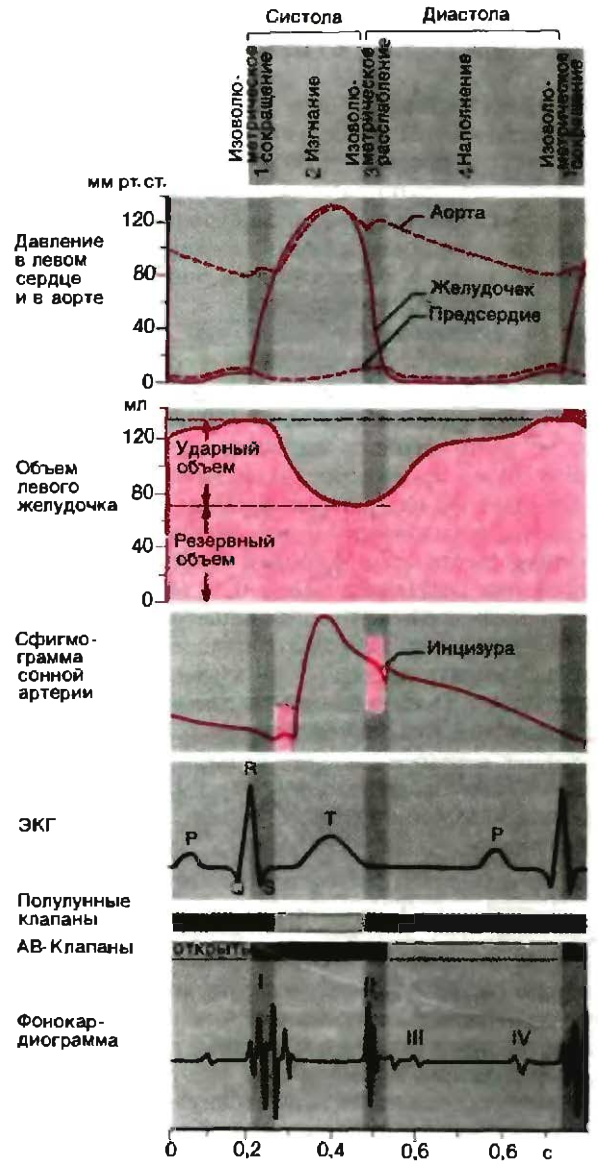


Рис. 19.26. Изменения в некоторых процессах и параметрах во время сердечного цикла. Четыре периода цикла обозначены вверху. Римскими цифрами отмечены тоны сердца

Период изволюмометрического сокращения. В самом начале систолы атриовентрикулярные клапаны быстро захлопываются вследствие повышения внутрижелудочкового давления. Поскольку в первый момент полулунные клапаны также закрыты, желудочек продолжает сокращаться, но его объем не изменяется (кровь несжимаема), и давление в нем продолжает быстро возрастать (рис. 19.26). Тем не менее сокращение сердца в этот момент нельзя считать абсолютно изометрическим, ибо при этом изменяется как форма желудочка (его конфигурация приближается к шарообразной), так и – активно или пассивно – длина практически всех волокон миокарда. При частоте сокращений сердца, соответствующей состоянию покоя, длительность периода изволюмометрического сокращения левого желудочка составляет примерно 60 мс.

В клинической практике обычно считается, что период изволюмометрического сокращения длится от начала комплекса QRS ЭКГ до начала фазы изгнания. Однако в этом периоде можно выделить фазу деформации (от начала комплекса QRS до начала

первого тона) и фазу нарастания давления (от начала первого тона до начала изгнания)[1].

Период изгнания. Когда давление в левом желудочке становится выше диастолического давления в аорте (т. е. превышает 80 мм рт. ст.), полулунные клапаны открываются, и начинается период изгнания крови. Сначала внутрижелудочковое давление продолжает повышаться, достигая примерно 130 мм рт. ст.; в конце систолы оно вновь падает. Как видно из кривой изменения объема на рис. 19.26, в покое **ударный объем** (УО) желудочка, т. е. количество крови, выбрасываемое за один цикл, составляет около половины конечнодиастолического объема, равного примерно 130 мл. Таким образом, в конце периода изгнания в сердце остается около 70 мл крови; это так называемый конечносистолический, или **резервный объем** (РО). Величина отношения ударного объема к конечнодиастолическому называется **фракцией выброса**; в нашем случае она составляет около 0,46 (46%). Закрытие аортальных клапанов, означающее окончание систолы, наступает несколько позднее, чем можно было ожидать исходя из изменения давления (рис. 19.26). Очевидно, это объясняется тем, что объем крови, выброшенный во время систолы, обладает некоторой инерцией: под действием сообщенной ему кинетической энергии он некоторое время продолжает продвигаться против градиента давления.

Период изволюметрического расслабления. Диастола, так же, как и систола, начинается с короткого периода замкнутых клапанов, длительностью около 50 мс. В этот период происходит изволюметрическое расслабление: внутрижелудочковое давление быстро падает, приближаясь к нулю. Когда давление в желудочках становится меньше, чем в предсердиях, атриовентрикулярные клапаны открываются и начинается наполнение желудочков кровью, которая будет выброшена в следующей систоле.

Период наполнения. Давление в желудочке в период наполнения изменяется незначительно, а объем возрастает – сначала очень быстро (*фаза быстрого наполнения*), затем медленнее (*фаза диастазиса*). В условиях нормального ритма сердца к моменту сокращения предсердий заполнение желудочков практически завершается, поэтому при систоле предсердий внутрижелудочковый объем увеличивается лишь примерно на 8%. Однако при высокой частоте сокращений диастола укорачивается в большей степени, чем систола, и в этом случае вклад предсердий в наполнение желудочков становится весьма ощутимым.

Особенности цикла правого сердца. Все сказанное выше относится к левому сердцу, однако в принципе те же периоды наблюдаются и в цикле сокращения правого сердца. Деятельность правого сердца отличается тем, что развиваемое им систолическое давление должно быть значительно меньше, чем в левом сердце (это связано с более низким сопротивлением легочных сосудов) (см. с. 493, 495). Ударный же объем у обоих желудочков примерно одинаков. Периоды цикла двух половин сердца не совсем совпадают: поскольку давление в правом желудочке во время систолы повышается в меньшей степени, чем в левом, период сокращения правого желудочка начинается позже и длится меньше по сравнению с левым. В связи с этим период изгнания начинается раньше в правом желудочке. В то же время систола правого желудочка заканчивается позже. Все эти фазовые различия относительно невелики (около 10–30 мс) и практически не влияют на гемодинамику.

Нарушение деятельности клапанов. Если через разрез в сердце животного наблюдать за тем, как открываются и захлопываются клапаны, то можно убедиться в поразительной скорости и точности их движений. Неудивительно, что нарушения деятельности клапанов, когда, например, в результате воспаления они либо не полностью открываются (**стеноз**), либо неплотно смыкаются (**недостаточность**), существенно затрудняют работу сердца. В результате соответствующие полости сердца, вынужденные развивать большие давления или выбрасывать больший объем крови, расширяются, а это в свою очередь приводит к их гипертрофии или дилатации. Благодаря таким приспособительным изменениям пороки клапанов могут компенсироваться в течение многих лет.

Взаимосвязь между внутрисердечным давлением и напряжением в стенке сердца. На первый взгляд кажется, что повышение внутрижелудочкового давления во время периода изгнания связано с развитием мускулатурой желудочков дополнительного усилия, однако это не так. На самом деле это повышение давления объясняется чисто физическими причинами и обусловлено уменьшением размеров сердца. Напряжение F в стенке сердца (силу, приходящуюся на единицу площади поперечного сечения стенки) и внутреннее давление P в полой сфере радиусом r и толщиной стенки h связывает уравнение Лапласа:

$$F = p \cdot \frac{r}{2h}, \text{ или } P = F \cdot \frac{2h}{r}$$

(рис. 19.27).

Желудочек можно рассматривать как полую сферу, радиус которой во время периода изгнания

[1] В отечественных учебниках часто применяется иная терминология: от начала комплекса QRS до начала изгнания длится *период напряжения* (соответствует «периоду изволюметрического сокращения» в настоящем пособии), который делится на *фазу асинхронного сокращения* (соответствует «фазе деформации») и *фазу изволюметрического сокращения* (соответствует «фазе нарастания давления»). – *Прим. перев.*

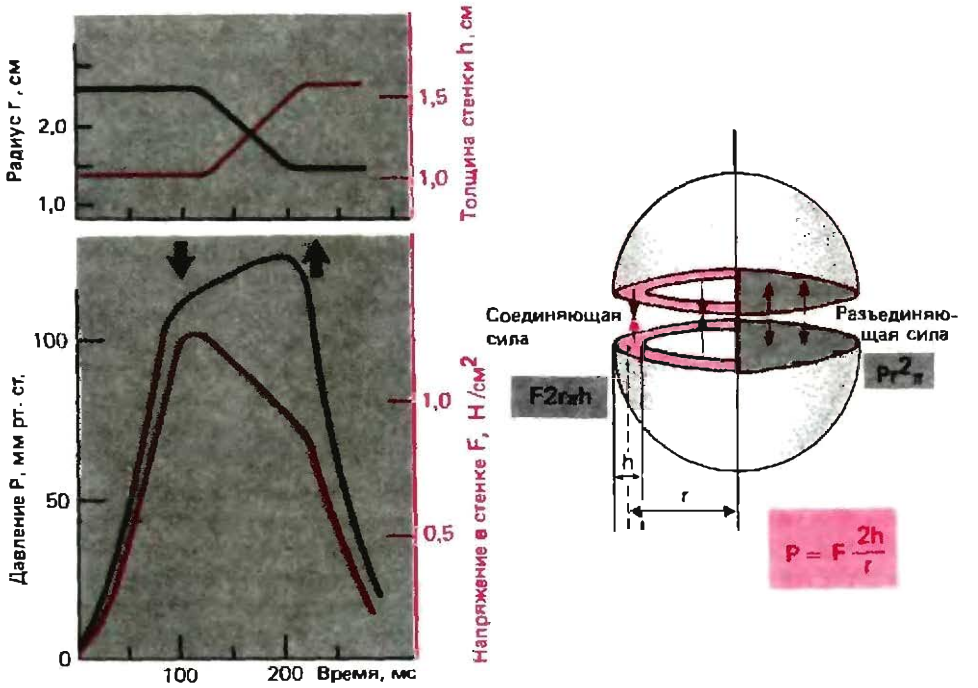


Рис. 19.27. *Справа:* соотношение между давлением в полости желудочка и напряжением в его стенке (при допущении, что желудочек имеет форму сферы). Для ясности две эти силы показаны отдельно. Внутреннее давление P (сила, отнесенная к единице площади) стремится как бы раздвинуть две полусферы с силой, равной $Pr^2\pi$. Напряжение в стенке действует в противоположном направлении; если толщина стенки h мала по сравнению с r, то напряжение в ней равно $F \cdot 2r\pi d$, где F – сила, приходящаяся на единицу площади поперечного сечения стенки. По закону Лапласа сила давления уравнивается с силой напряжения. *Слева:* изменение радиуса, толщины стенки, внутреннего давления и напряжения в стенке левого желудочка во время периода изгнания (между стрелками)

уменьшается, а толщина стенки – увеличивается. В таком случае из приведенного уравнения видно, что в период изгнания при постоянной (а в нашем случае даже уже уменьшающейся) силе будет возрастать внутрижелудочковое давление (рис. 19.27, внизу). При постоянном давлении напряжение в стенке будет пропорционально радиусу сферы и обратно пропорционально толщине ее стенки. Это соотношение (закон Лапласа) имеет большое значение, и мы не раз обратимся к нему в дальнейшем.

Функциональная анатомия и геометрия сокращения желудочков

На поперечном разрезе сердца, проведенном через середины обоих желудочков, видно, что толщина их стенок различна. Эта разница обусловлена тем, что желудочки должны развивать разные усилия. Особенности деятельности правого и левого желудочков отражаются не только на их мышечной массе, но и на строении. Стенка левого желудочка состоит в основном из мощной *циркулярной мускулатуры*. Ее волокна образуют как бы полый цилиндр, снаружи и внутри которого от основания к верхушке сердца идут так называемые спиральные мышцы. Стенка же правого желудочка состоит главным образом из таких спиральных мышц, а его циркулярная мускулатура развита относительно слабо.

Сокращение правого желудочка. Особенности сокращений правого желудочка вытекают из расположения его мускулатуры. Правый желудочек образует как бы тонкостенный кармашек в виде полумесяца, примыкающий к левому желудочку. Отношение общей площади поверхности такой полости к ее объему достаточно велико, поэтому при небольшом смещении стенки правого желудочка к перегородке его объем существенно изменяется. Поскольку сопротивление легочных сосудов невелико, правый желудочек при небольшом усилии может развивать давление, обеспечивающее нормальный выброс. Кроме того, уменьшению объема правого желудочка способствует смещение межжелудочковой перегородки в результате сокращения левого желудочка.

Сокращение левого желудочка. Мощная циркулярная мускулатура левого желудочка способна создавать высокое давление, обеспечивающее выброс крови в большой круг кровообращения. При нормальном наполнении сердца в диастоле этот выброс осуществляется прежде

всего за счет сокращения этой мускулатуры. Однако, если по тем или иным причинам наполнение желудочков снижается, их радиус, а следовательно, и степень возможного укорочения циркулярных волокон уменьшаются. Величина, на которую могут укоротиться продольно ориентированные спиральные волокна, уменьшается в меньшей степени, поэтому эти волокна играют большую роль в выбросе крови при сниженном наполнении желудочков. Таким образом, если при нормальном наполнении сокращение левого желудочка сопровождается уменьшением площади его поперечного сечения, то в условиях пониженного конечнодиастолического объема левый желудочек при систоле укорачивается больше в длину, чем в ширину. Это явление чрезвычайно важно для понимания так называемого эффекта смещения атриовентрикулярной перегородки.

Эффект смещения атриовентрикулярной перегородки. До сих пор систолу желудочков рассматривали только как процесс, обеспечивающий выброс крови. Однако благодаря так называемому эффекту смещения атриовентрикулярной перегородки систола желудочков участвует и в диастолическом наполнении. Во время периода изгнания желудочки *одновременно* выбрасывают кровь в крупные артерии и засасывают ее из крупных вен в предсердия. Это присасывающее действие обусловлено тем, что плоскость атриовентрикулярной перегородки смещается по направлению к верхушке сердца; при этом предсердия, находящиеся в этот момент в расслабленном состоянии, растягиваются. В правом желудочке, где развиты спиральные мышцы, сокращающиеся в продольном направлении, этот эффект наиболее выражен. В левом желудочке по причинам, изложенным выше, эффект смещения атриовентрикулярной перегородки играет большую роль в условиях пониженного наполнения. Благодаря этому эффекту в конце периода изгнания предсердия заполняются кровью (рис. 19.25, *А*). Когда сокращение желудочков сменяется их расслаблением, атриовентрикулярная перегородка возвращается в исходное положение. В начале этого обратного перемещения атриовентрикулярные клапаны открываются, и их отверстия как бы надвигаются на кровь, находящуюся в предсердиях (рис. 19.25, *Б*). Этим обеспечивается быстрое наполнение желудочков в первый момент их расслабления, что играет важную роль при высоком ритме сокращений сердца, когда диастола укорочена.

Может возникнуть вопрос: почему же укорочение желудочков в продольном направлении приводит не к подтягиванию верхушки сердца вверх (как в случае изолированного сердца, перфузируемого через аорту), а к смещению атриовентрикулярной перегородки вниз? Здесь возможны по меньшей мере два объяснения. Во-первых, в естественных условиях верхушка не может перемещаться кверху, так как перикард в области верхушки фиксирован в диафрагме, а между перикардом и эпикардом находится слой несжимаемой (и нерастяжимой) жидкости. Во-вторых, во время систолы желудочков в направлении верхушки действует как бы сила отдачи.

Диастолическое наполнение желудочков происходит не только за счет описанного выше эффекта. Само по себе расслабление желудочков также оказывает некоторое присасывающее действие, связанное с тем, что пассивные эластические элементы их стенки стремятся вернуть сердцу после их деформации исходную форму. Желудочек в этом отношении можно сравнить с резиновой пипеткой, которая принимает прежнюю форму после того, как на нее надавили. Другие факторы, влияющие на венозный возврат, будут рассмотрены в гл. 20.

Внешние проявления деятельности сердца

Информацию о деятельности сердца у человека обычно получают путем изучения внешних проявлений этой деятельности. Существует целый ряд таких проявлений, которые можно при помощи соответствующего оборудования зарегистрировать с поверхности тела, не нанося при этом организму какого-либо вреда. Подобные методы исследования называются **неинвазивными**. К ним относится, например, ЭКГ (см. выше), отражающая электрическую активность сердца. Из проявлений, по которым можно судить о механической деятельности сердца, наиболее доступны для неинвазивных методов исследования следующие: *верхушечный толчок, тоны сердца, артериальный пульс* и *венозный пульс*.

Верхушечный толчок. У худых людей верхушечный толчок легко можно пропальпировать или даже увидеть. Он проявляется кратковременным выбуханием (иногда втяжением) в левом пятом межреберье по срединноключичной линии. Нельзя, однако, считать, что этот толчок связан лишь с перемещениями верхушки: он возникает в результате сложного изменения формы, объема и пространственного расположения сердца в целом. Запись верхушечного толчка – апекскардиограмма – позволяет получить определенную информацию о временны́х соотношениях периодов цикла сокращения левого желудочка.

Тоны сердца. При сокращениях сердца возникают колебания звуковой частоты (15–400 Гц), передающиеся на грудную клетку, где их можно выслушать либо просто ухом, либо при помощи **стетоскопа**. При выслушивании (*аускультации*) сердца обычно можно различить два тона: первый из них возникает в начале систолы, второй – в начале диастолы. **Первый тон** длительнее второго; он представляет собой глухой звук сложного тембра. Этот тон связан главным образом с тем, что в момент захлопывания атриовентрикулярных клапанов сокращение желудочков как бы резко тормозится заполняющей их несжимаемой кровью. В результате возникают колебания стенок желудочков и клапанов, передающиеся на грудную клетку.

Второй тон, более короткий, связан с ударом створок полулунных клапанов друг о друга (поэтому его часто называют *клапанным тоном*). Колебания этих створок передаются на столбы крови в крупных сосудах, и поэтому второй тон лучше выслушивается не непосредственно над сердцем, а на некотором отдалении от него по ходу тока крови (аортальный клапан аускультируют во втором межреберье справа, а легочный – во втором межреберье слева). Первый тон, напротив, лучше выслушивается непосредственно над желудочками: в пятом левом межреберье по срединноключичной линии аускультируют левый атриовентрикулярный клапан, а по правому краю грудины – правый.

Фонокардиография. При помощи специальных микрофонов и регистрирующей аппаратуры можно записать отдельные колебания, из которых состоят тоны сердца (рис. 19.26). Такая запись называется фонокардиограммой; она позволяет не только осуществлять постоянную регистрацию тонов, но и исследовать временные соотношения между этими тонами и другими процессами, происходящими во время сердечного цикла. Применение частотных фильтров дает возможность более четко выделить отдельные компоненты каждого тона и исследовать патологические звуковые явления.

Первый тон. Существуют три основных компонента этого тона. Первый из них – это медленная низкоамплитудная волна, обусловленная изменением формы левого желудочка в начале периода изоволюметрического сокращения. Затем следует более значительная волна, возникающая в связи с резким нарастанием внутрижелудочкового давления. Третий компонент первого тона состоит из двух волн: первая из них совпадает с началом периода изгнания, вторая приходится на раннюю стадию этого периода.

Второй тон. Начало второго тона означает *конец периода изгнания* и обычно совпадает с концом зубца Т на ЭКГ. Иногда второй тон бывает расщеплен: первый компонент в этом случае обусловлен закрыванием аортального клапана, а второй совпадает с закрыванием легочного клапана.

Третий и четвертый тоны. Когда в начальной стадии периода наполнения кровь устремляется в желудочки, возникает третий тон. Этот тон слышен обычно лишь у детей, так как звуки у них лучше проводятся к поверхности тела. Иногда в интервале между концом зубца Р и началом зубца Q можно зарегистрировать четвертый тон, обусловленный сокращением предсердий. Этот тон не прослушивается при обычной аускультации.

Сердечные шумы. Сердечные шумы – это патологические звуковые явления, связанные главным образом с завихрениями тока крови. Шумы характеризуются большей частотой (около 800 Гц) и длительностью и меньшей скоростью нарастания и убывания по сравнению с нормальными тонами сердца. Шумы часто наблюдаются при врожденных или приобретенных пороках клапанов сердца (стеноз, недостаточность), а также при дефектах межпредсердной или межжелудочковой перегородок. Диагностическими признаками, позволяющими выявить причину шума, служат его характер, время возникновения (шумы могут быть систолическими или диастолическими) и место наилучшего выслушивания. Так, при *аортальном стенозе* кровь во время периода изгнания выбрасывается через суженное отверстие аорты. В результате возникают завихрения, сопровождающиеся громким систолическим шумом; этот шум постепенно нарастает и убывает, следует за первым тоном и наиболее четко выслушивается во втором межреберье справа от грудины. Если систолический шум лучше всего выслушивается в области верхушки сердца, можно думать о *недостаточности митрального клапана*. При этом пороке шум обусловлен обратным забросом (регургитацией) через дефект митрального клапана из левого желудочка в левое предсердие. Однако систолический шум ни в коем случае нельзя считать достоверным признаком органического поражения: такие шумы могут появляться, например, при изменениях состава крови. *Диастолические* шумы возникают при таких состояниях, как недостаточность полулунных клапанов или стеноз атриовентрикулярных клапанов. В этом случае о том или ином пороке также судят по тому, где лучше выслушивается шум.

Сфигмограмма сонной артерии. В настоящей главе пульсация сосудов будет рассмотрена лишь с точки зрения того, какую информацию она дает для оценки функционального состояния сердца. При выбросе крови из левого желудочка по артериям распространяется волна давления. На записи этой пульсовой волны (сфигмограмме), произведенной от близко расположенных к сердцу сосудов (например, общей сонной артерии), видны типичные изменения давления (рис. 19.26). Выброс крови из желудочков приводит прежде всего к быстрому нарастанию давления до пика на кривой сфигмограммы. Затем следует фаза снижения давления, во время которой захлопываются аортальные клапаны. В момент их закрытия на сфигмограмме появляется четко ограниченная выемка – инцизура. Время от начала кривой до инцизуры соответствует **периоду изгнания левого желудочка**. Однако следует помнить, что начало периода изгнания не совсем соответствует подъему кривой сфигмограммы, так как для распространения пульсовой волны от аорты до сонной артерии требуется определенное время, в связи с чем пульсация сонной артерии несколько отстает от звуковых и электрических сигналов, передающихся практически мгновенно. Это так называемое **время запаздывания пульсовой волны** можно определить, измерив интервал от начала второго тона до инцизуры (на рис. 19.26 соответствует участку сфигмограммы, закрашенному розовым).

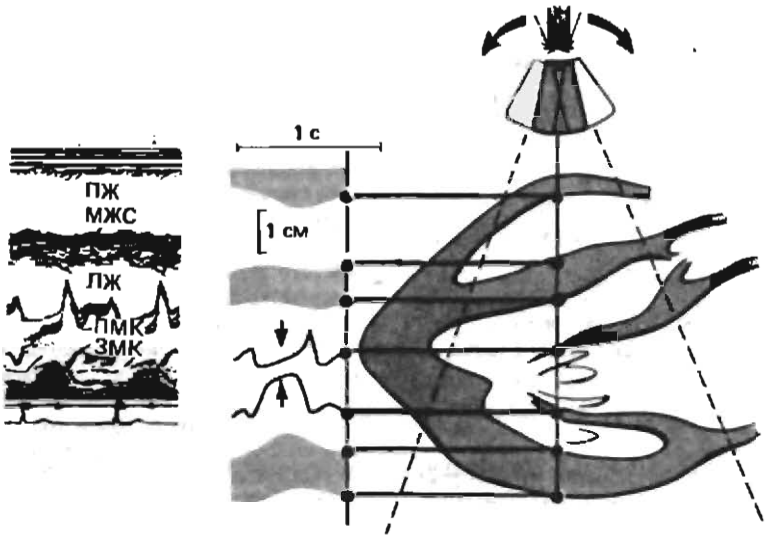


Рис. 19.28. Принцип эхокардиографии. Датчик работает по принципу испускания и улавливания быстрых сигналов. В результате получают кривые, характеризующие изменения взаимного расположения и движение различных отражающих поверхностей во времени. Так, очень четко видно захлопывание митрального клапана в начале систолы (указано стрелками). На приведенной слева эхокардиограмме: ПЖ – правый желудочек, МЖС – межжелудочковая стенка, ЛЖ – левый желудочек, МПК и ЗМК – передний и задний митральные клапаны соответственно

Венозный пульс. Во время сердечного цикла меняется степень наполнения кровью центральных вен. Эти изменения внешне проявляются как колебания объема вен, например наружной яремной вены. Запись ее движений (флебограмма яремной вены) служит показателем деятельности правого сердца, и особенно правого предсердия (см. гл. 20).

Рентгенологическое исследование сердца. Эхокардиография. Сведения о размерах и форме сердца можно получить путем простого постукивания по грудной стенке (**перкуссии**) и определения области глухого звука. Для более точного, документированного исследования используют **рентгеноскопию** сердца. Больного помещают на расстоянии 2 м от источника рентгеновских лучей (при этом не возникает искажений, связанных с расхождением лучей на малых расстояниях). В последнее время для исследования сердца стали широко применять способ эхолокации. При **эхокардиографии** записывают ультразвуковые колебания, отраженные от различных поверхностей сердца – наружных и внутренних поверхностей стенок, клапанов и т. д. (рис. 19.28). Этот метод позволяет получить ценные сведения о расстоянии между различными структурами, находящимися в радиусе ультразвукового луча, а также об изменениях этих расстояний (например, об изменениях размеров сердца, движениях клапанов и т. д.). Поскольку имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что в дозах, применяемых при эхокардиографии, ультразвуковые лучи (в отличие от рентгеновских) безвредны для человека, эхокардиографическое исследование можно производить многократно.

Инвазивные методы исследования сердца: внутрисердечные измерения

Неинвазивные методы исследования – ЭКГ, исследование тонов сердца и т. п. – имеют, разумеется, большое практическое значение. Однако при помощи этих методов можно получить лишь косвенные данные о деятельности сердца, а в ряде случаев таких данных может оказаться недостаточно. В связи с этим в последние годы были разработаны методы внутрисосудистых и внутрисердечных измерений при помощи специальных *катетеров*. Эти последние представляют собой гибкие трубки различной формы, длины и диаметра. Их вводят в периферические кровеносные сосуды и, как правило под контролем рентгена, проводят в сердце. Катетер, введенный в периферическую вену, обычно без труда проходит в правое предсердие, правый желудочек и легочный ствол. Левое сердце катетеризуется ретроградно (через периферическую артерию) либо путем осторожного прокола межпредсердной перегородки из полости правого предсердия.

Внутрисердечные измерения. Катетеризацию сердца применяют прежде всего для **измерения давления** в его полостях и прилегающих сосудах; при этом получают запись изменения давления, подобную кривой на рис. 19.26. В табл. 19.2 приведены значения давления в магистральных сосудах и полостях сердца, имеющие наибольшее практическое значение. При помощи катетера можно также произвести забор *проб крови* из той или иной области и определить, например, содержание в них кислорода. Если через катетер ввести какой-либо индикатор, то

можно построить так называемую **кривую разведения**, позволяющую вычислить сердечный выброс (с. 564). Можно также ввести какое-либо контрастирующее вещество и затем быстро сделать серию рентгенограмм. При этом будут видны различные сосуды и камеры сердца в разных фазах сердечного цикла. Этот метод называется **ангиокардиографией**. Наконец, при помощи катетера можно зарегистрировать либо электрическую активность (**электрокардиограмму пучка Гиса**), либо тоны сердца (**внутрижелудочковую фонограмму**), однако для этого необходима сложная аппаратура, на которой могут работать только врачи-специалисты.

19.5. Приспособление сердечной деятельности к различным нагрузкам

В настоящей главе мы прежде всего рассмотрим работу, которую сердце должно совершать для поддержания кровообращения в нормальных условиях, и лишь после этого разберем механизмы, позволяющие при необходимости изменять эту активность.

Сердечным выбросом называют количество крови, выбрасываемое правым или левым желудочком в единицу времени. В норме эта величина варьирует в широких пределах: при необходимости сердечный выброс может увеличиваться более чем в пять раз по сравнению с уровнем покоя. Поскольку желудочки соединены последовательно (см. рис. 19.1), их выбросы при каждом сокращении должны быть примерно одинаковыми. Так, если выброс правого желудочка будет всего на 20% больше, чем выброс левого, то через несколько минут неизбежно наступит отек легких в результате переполнения кровью малого круга кровообращения. Однако в норме этого не происходит, что свидетельствует о наличии механизма, согласующего выбросы обоих желудочков. Даже в тех случаях, когда возрастает системное сосудистое сопротивление (например, в результате сужения сосудов), опасного застоя крови не происходит: левый желудочек быстро приспосабливается к изменившимся условиям, начинает сокращаться сильнее и развивает давление, достаточное для выброса прежнего количества крови. Колебания венозного возврата и диастолического наполнения также компенсируются путем приспособительных изменений сердечного выброса.

Эта удивительная способность сердца к адаптации обусловлена двумя типами регуляторных механизмов: 1) **внутрисердечной регуляцией** (такая регуляция связана с особыми свойствами самого миокарда, благодаря чему она действует и в условиях изолированного сердца) и 2) **экстракардиальной регуляцией**, которую осуществляют эндокринные железы и вегетативная нервная система.

Соотношение между давлением и объемом в условиях изолированного сердца

В принципе полоски миокарда обладают теми же механическими свойствами, что и скелетные мышцы (см. гл. 4). Так, изолированная сосочковая мышца обладает эластичностью, и ее можно растянуть; при постоянной нагрузке она способна к активному укорочению (**изотоническое сокращение**), а при постоянной длине она может активно развивать напряжение (**изометрическое сокращение**). Сократительные свойства мышцы отображает так называемая **двухкомпонентная модель**. Эта модель включает сократительный и эластический элементы, соединенные последовательно (рис. 19.29, *Б*) (чтобы отразить некоторые свойства расслабленной мышцы, необходим третий компонент, подключенный параллельно вышеописанным элементам; в данном случае мы можем им пренебречь). В этой модели изометрическое сокращение выражается в укорочении сократительного элемента, сопровождающемся соответствующим растяжением эластического [10].

Простейшие типы мышечных сокращений. Вполне можно считать, что интактный миокард подчиняется в основном тем же закономерностям, что и изолированная сосочковая мышца. Однако при перенесении результатов, полученных путем измерения мышечных сокращений в одном направлении, на полые мышечные образования необходимо учитывать, что объем таких образований изменяется пропорционально длине волокон в третьей степени. Кроме того, при постоянном напряжении в стенке полости давление в этой полости в соответствии с законом Лапласа (с. 480) обратно пропорционально ее радиусу (если форма полости близка к сферической). На рис. 19.29, *А* приведены механические параметры трех основных интересующих нас типов сокращений как для длинных мышц, так и для сферических мышечных полостей. В средней части рисунка (*Б*) показано, как ведут себя сократительный и эластический элементы двухкомпонентной модели при каждом типе сокращения. На нижней части рисунка (*В*) приведены **кривые давление–объем**, полученные для мышечных полостей по аналогии с графиками длина–напряжение для скелетных мышц. **Сокращение с постнагрузкой**, наиболее близкое к естественному сокращению сердца, начинается с изоволюметрической фазы. Во время этой первой фазы давление в полости нарастает при постоянном объеме, и когда оно становится равным гидростатическому давлению столба жидкости над клапаном, последний открывается и начинается изотоническое сокращение с изменением объема.

Равновесные кривые. Кривые давление–объем, приведенные на рис. 19.29, *В*, соответствуют одному

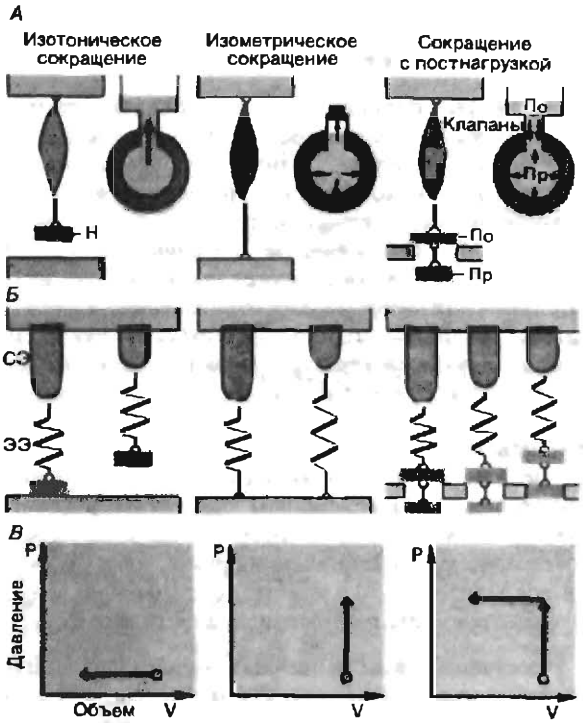


Рис. 19.29. Простейшие типы сокращений миокарда. *А.* Условия сокращения длинного мышечного препарата (сосочковая мышца) и мышечной полости (перфузируемый желудочек). *Б.* Процессы в двухкомпонентной модели при различных типах сокращений (СЭ – сократительный элемент; ЭЭ – последовательный эластический элемент; Н – нагрузка; По – постнагрузка; Пр – преднагрузка). *В.* Кривые давление–объем при трех типах сокращений

исходному состоянию – определенному объему при определенном конечнодиастолическом давлении. При изменениях этого давления изменяется и объем, что в свою очередь влияет на амплитуду изоволюметрических или изотонических сокращений. Все эти взаимосвязи можно представить в виде так называемых *равновесных кривых* (рис. 19.30, *А*). Равновесные кривые охватывают всю область значений, в пределах которой при *определенном сократительном состоянии* полого мышечного органа происходят все возможные изменения давления и объема.

В опыте (например, на изолированном сердце лягушки) равновесные кривые получают следующим образом. Прежде всего измеряют объем желудочка при различных значениях давления наполнения (например, с помощью установки, изображенной на рис. 19.31) и в результате получают **кривую пассивного растяжения**. Видно, что наклон этой кривой постепенно возрастает; это означает, что пассивная растяжимость сердца при повышении его объема уменьшается (для увеличения объема на одну и ту же величину требуется все больший прирост давления). Можно вызвать изоволюметрические или изотонические сокращения сердца при исходных условиях, соответствующих любой точке кривой пассивного растяжения (рис. 19.30). При этом измеряют максимальные значения давления и объема, наносят соответствующие точки на график и соединяют их. В результате получают кривые **изоволюметрических и изотонических максимумов**. На рис. 19.30 в качестве примера приведены две точки кривой пассивного растяжения (P_1 и P_2) и соответствующие им максимумы. Видно, что максимальные значения развиваемого давления и выбрасываемого объема зависят от степени исходного наполнения желудочков. При увеличении этого наполнения максимальные значения давления и объема сначала растут, а затем начинают снижаться (или возрастать менее круто). Смысл этого важного явления заключается в том, что сердце может изменять развиваемое им давление или выбрасываемый объем в зависимости только от количества притекающей крови в отсутствие каких-либо других влияний.

Причины изменений максимумов давления и объема. Одна из причин зависимости максимальных параметров сокращения от исходного объема желудочков связана с особенностями расположения миофиламентов в саркомере. При рассмотрении механизмов сокращения скелетной мышцы (с. 69) указывалось, что укорочение мышцы обусловлено скольжением актиновых нитей вдоль миозиновых (наподобие вдвигания одна в другую труб телескопа). Это скольжение происходит благодаря поперечным мостикам между актиновыми и миозиновыми нитями, образующимися там, где эти нити перекрываются. Степень их перекрывания оптимальна при средних значениях исходного растяжения. Если исходный объем сердца слишком велик, сокращение становится невозможным, так как при этом актиновые нити настолько отдаляются от миозиновых, что связь между ними почти или полностью утрачивается. Однако главная причина увеличения силы сокращений при растяжении кроется, по-видимому, в увеличении чувствительности миофиламентов к кальцию [11]. Следует, однако, помнить, что развиваемое давление зависит не только от силы сокращения миокарда, но также от геометрии желудочков (с. 481).

Диаграмма работы сердца. В нижней части рис. 19.30 на равновесные кривые графика давление–объем, представленного в верхней части того же рисунка, нанесены красные линии. Эти линии отражают нормальный цикл сокращения левого желудочка и образуют замкнутую фигуру, называемую *диаграммой работы сердца*. Площадь на графике давление–объем, т.е. произведение $P \cdot V$, имеет размерность работы (перемещение объема против давления). Отрезки между точками А и Г на диаграмме отражают различные периоды сердечного цикла. От точки А, расположенной на кривой пассивного растяжения, начинается систола; *давление сначала возрастает при постоянном объеме.* Отрезок АБ соответствует периоду изоволюметри-

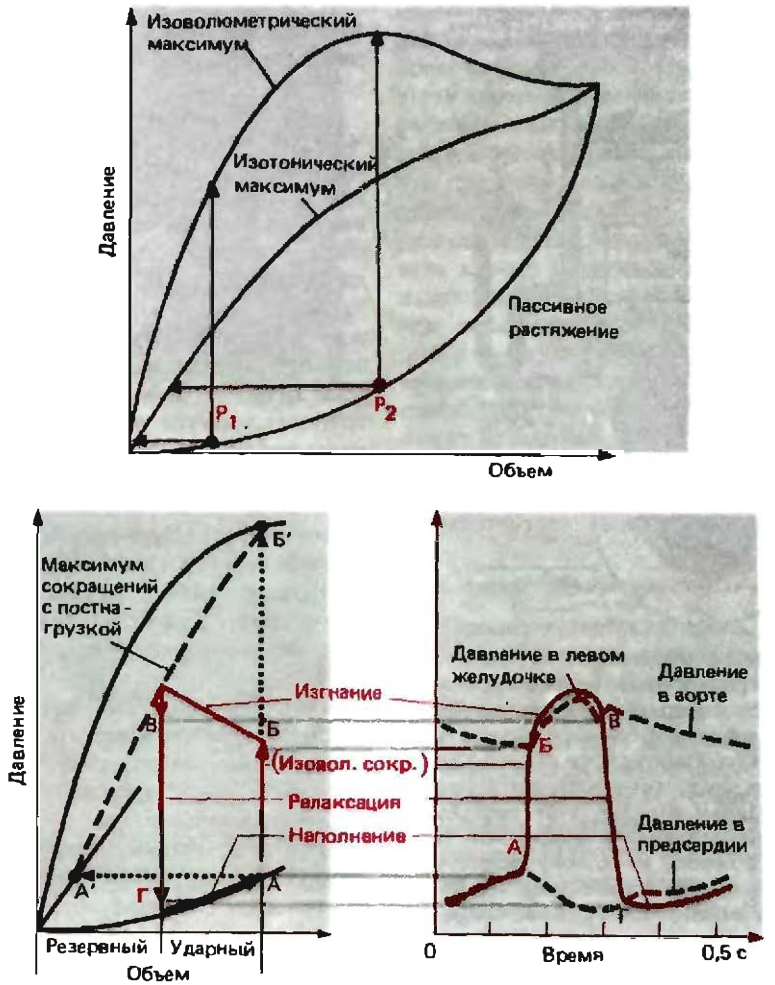


Рис. 19.30. Равновесные кривые и диаграмма работы изолированного сердца лягушки. *А*. В системе координат, где по оси ординат отложено внутрижелудочковое давление, а по оси абсцисс – объем желудочка, строятся три равновесные кривые кривая пассивного растяжения и кривые изоволюметрических и изотонических максимумов. Каждой точке на кривой пассивного растяжения (в качестве примера приведены две такие точки) соответствуют определенные значения изоволюметрического и изотонического максимумов (изображены стрелками). *Б*. На кривые, приведенные в верхней части рисунка, нанесен график сердечного цикла – диаграмма работы сердца. Замкнутая кривая АБВГА отражает различные периоды цикла (см. в тексте). Значения давления и объема при любых сокращениях с постнагрузкой, исходные параметры которых соответствуют точке А, должны лежать на штриховой линии, соединяющей точку Б' (изовопюметрический максимум для А) с точкой А' (изотонический максимум для А)

ческого сокращения. По достижении диастолического давления в аорте (точка Б) аортальные клапаны открываются и начинается период изгнания. Во время этого периода **сокращение** происходит **ауксотонически**: изменяются как объем, так и давление. Точка В соответствует моменту, когда весь ударный объем выброшен и начинается фаза *изоволюметрического расслабления* (отрезок ВГ). Наконец, после открытия митральных клапанов начинается заполнение желудочков (отрезок ГА), т. е. подготовка к следующему сокращению.

Систола желудочков в соответствии с приведенным выше определением – это **сокращение с постнагрузкой**. Преднагрузкой (рис. 19.29, *А*) называется конечнодиастолическое напряжение в стенке желудочка, зависящее от степени его наполнения. Мерой же **постнагрузки** служит напряжение в стенке, необходимое для преодоления конечнодиастолического давления в аорте или легочной артерии. В связи с этим постнагрузку можно уменьшить либо путем снижения конечнодиастолического давления в магистральных артериях, либо (в соответствии с законом Лапласа) путем уменьшения диаметра желудочка. Если постнагрузка левого желудочка

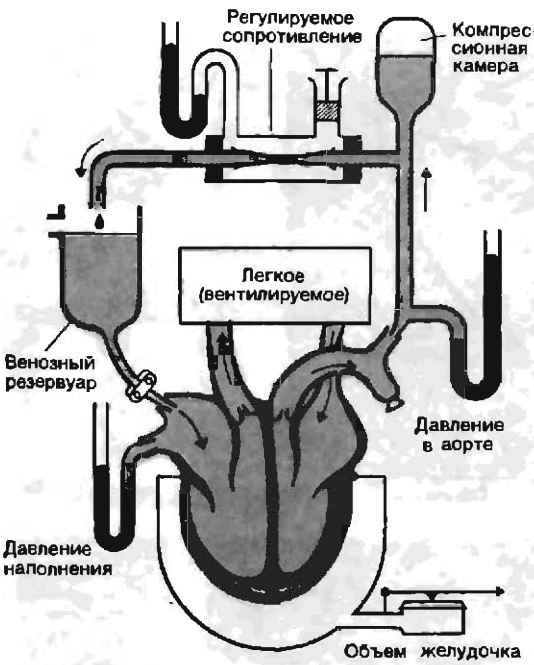


Рис. 19.31. Сердечно-легочный препарат по Старлингу. Сохраняется легочное кровообращение; большой круг кровообращения заменен измерительной системой, заполненной кровью. Насыщение крови кислородом происходит путем искусственной вентиляции легких. Кровь, выбрасываемая левым желудочком, попадает в венозный резервуар; поднимая и опуская этот резервуар, можно произвольно менять давление наполнения правого желудочка (а также левого, поскольку гидродинамическое сопротивление сосудов легких невелико). Системное сопротивление можно менять, изменяя величину давления в стеклянном цилиндре, окружающем тонкостенную резиновую трубку, и тем самым изменяя степень сдавливания последней

(т. е. диастолическое давление в аорте) достаточно велика, то его сокращение становится чисто изоволюметрическим (давление повышается до точки Б′ на рис. 19.30, однако остается недостаточным для того, чтобы открылись аортальные клапаны и произошел выброс крови). Если бы, напротив, постнагрузка была равна 0, то сокращение стало бы чисто изотоническим: объем уменьшился бы до точки А′. В норме такие варианты не встречаются. Максимальные значения всех сокращений с постнагрузкой, исходные условия которых соответствуют точке А, лежат на линии, соединяющей точки А′ и Б′. Эту линию называют кривой **максимумов сокращений с постнагрузкой** (кривой СПН) для точки А (рис. 19.30). Таким образом, для каждого графика давление–объем существуют одна кривая изотонических максимумов, одна кривая изоволюметрических максимумов и множество кривых СПН – по одной для каждой точки, лежащей на кривой пассивного растяжения.

Саморегуляторные реакции сердца на кратковременные нагрузки объемом и давлением

Препарат сердце–легкие. Препарат сердца млекопитающего, предложенный английским физиологом Э. Старлингом (рис. 19.31), позволяет независимо и в широких пределах изменять давление в аорте и венозный возврат. Это дает возможность сопоставлять данные параметры с конечнодиастолическим размером желудочков. Сердце в таком препарате сохраняет естественные связи с искусственно вентилируемым легким, а вместо большого круга кровообращения подключена система трубочек, заполненных кровью; в этой системе трубочек имеется устройство для изменения гидродинамического сопротивления, а также для измерения давления в ряде точек. Венозный приток устанавливают путем регуляции оттока из специального резервуара. Поскольку температура крови поддерживается на постоянном уровне, а сердечные нервы пересечены, ритм сердца не меняется. Рассмотрим возможности приспособления такого «редуцированного сердца» к различным нагрузкам.

Приспособление к кратковременной нагрузке объемом. Приток к сердцу в препарате Старлинга увеличивают, поднимая венозный резервуар. Реакции левого желудочка на изменение нагрузки объемом изображены на рис. 19.32, *А*. Серым изображена исходная рабочая диаграмма сердца; *конечнодиастолический объем* равен 130 мл, а ударный объем – 70 мл. Таким образом, *конечносистолический объем* равен 60 мл. При увеличении венозного притока конечнодиастолический объем повышается до 180 мл. Этому соответствует новая рабочая диаграмма (на рисунке закрашена розовым). Видно, что увеличение ударного объема примерно до 90 мл сопровождается возрастанием конечносистолического объема, но значения изоволюметрического и изотонического максимумов при этом не меняются. Диастолическое давление в аорте почти не меняется, а систолическое возрастает, так как выбрасываемый в аорту ударный объем повышается и ее растяжение возрастает. Поскольку исходная точка рабочей диаграммы смещается, эта диаграмма строится уже с учетом новой кривой СПН (СПН 2). Главный вывод из этих результатов заключается в том, что изолированное сердце при постоянной частоте сокращений может самостоятельно – посредством *саморегуляции* – приспосабливать свою деятельность к возрастающей нагрузке объемом, отвечая на нее увеличенным выбросом. В честь авторов, открывших эту закономерность, она называется **механизмом Франка–Старлинга**. В принципе этот механизм лежит также в основе приспособления сердца к увеличенной нагрузке давлением.

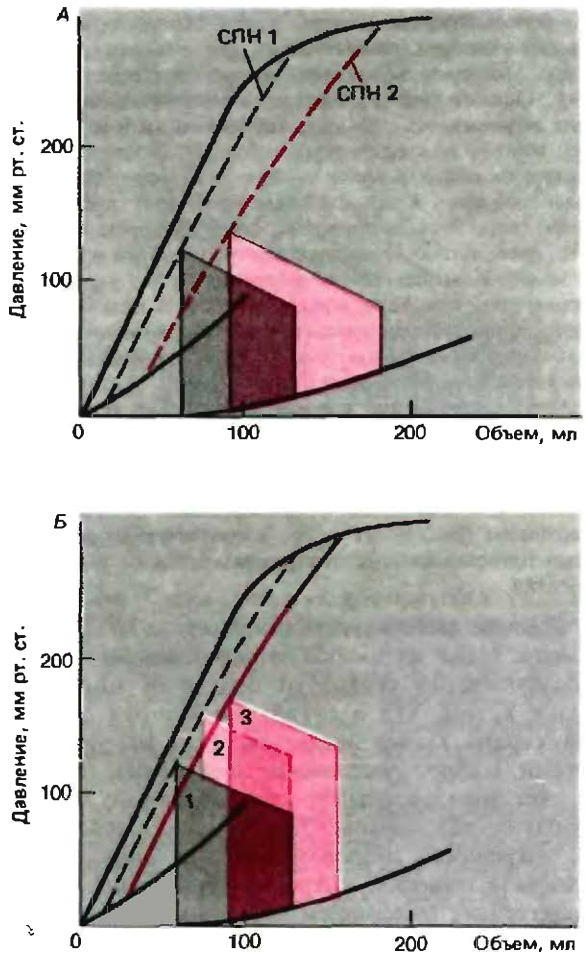


Рис. 19.32. Кривые давление-объем для левого желудочка, демонстрирующие адаптацию сердца к кратковременным нагрузкам объемом и давлением при помощи механизма Франка–Старлинга. *А.* Адаптация к нагрузке объемом, вызванной повышением диастолического наполнения. *Б.* Этапы приспособления к нагрузке давлением, обусловленной повышением периферического сопротивления (подробнее см. в тексте)

Приспособление к кратковременной нагрузке давлением. Если повысить гидродинамическое сопротивление в системе трубочек сердечно-легочного препарата, то сердце будет приспосабливаться к такой увеличенной нагрузке в *несколько этапов*. Рабочая диаграмма при этом будет изменяться, как это показано на рис. 19.32, *Б*. Повышение сопротивления оттоку крови приведет к тому, что в диастоле давление в аорте не вернется к прежнему уровню. В результате при очередной систоле левый желудочек должен будет развить большее давление (126 мм рт. ст. при исходном значении 90 мм рт. ст.), для того чтобы начался выброс крови (на рисунке – красная диаграмма, обведенная штриховой линией). Это приведет к *уменьшению ударного объема*, поэтому **конечносистолический объем возрастет**. Поскольку венозный возврат остается постоянным, *конечнодиастолический* объем при этом *автоматически увеличивается*. В результате рабочая диаграмма левого желудочка будет смещаться вдоль кривой пассивного растяжения, причем при каждом последующем сокращении конечнодиастолический объем желудочка будет увеличиваться. В итоге этот процесс приведет к установлению нового равновесия, при котором левый желудочек будет выбрасывать **прежний ударный объем при повышенном давлении** (красная диаграмма, обведенная сплошной линией). Таким образом, приспособление к нагрузке давлением происходит за счет саморегуляторных процессов, в основе которых лежит увеличение конечного диастолического объема. Однако в отличие от нагрузки объемом в данном случае большее растяжение волокон приводит к более мощному сокращению.

Динамика иннервируемого сердца in situ

Долгое время считалось, что закономерности адаптации *изолированного* сердца справедливы и для кардиодинамики в целом. В соответствии с *законом Старлинга* полагали, что работа сердца in situ может увеличиваться только в результате повышения конечнодиастолического объема и что сократительное состояние сердца (т. е. значения его изоволюметрических и изотонических максимумов) при этом не изменяется. Однако в настоящее время ясно, что такая точка зрения отнюдь не всегда справедлива; по крайней мере она неприменима к изменениям сердечного выброса при физической нагрузке. Согласно закону Старлинга, размеры полноценно работающего сердца в покое должны быть малы, а при нагрузке – возрастать вследствие увеличенного венозного возврата. Однако на самом деле все происходит наоборот. Так, на здоровых людях методом рентгенологического исследования сердца было показано, что при выполнении ими работы на велоэргометре конечнодиастолический и конечносистолический размеры сердца *уменьшаются*. Эти приспособительные процессы обусловлены влиянием *симпатической нервной системы*, в результате которого сократимость миокарда возрастает независимо от исходного растяжения. С этим *положительным инотропным эффектом* мы уже сталкивались (с. 464).

Повышение сократимости сердца (положительный инотропный эффект) и диаграммы работы сердца. На диаграммах работы левого желудочка (рис. 19.33) приспособление к физической нагрузке, описанное в предыдущем подразделе, проявляется в смещении кривой изоволюметрических максимумов вверх и в соответствующем увеличении наклона кривой сок-

ращений с постнагрузкой. Из рис. 19.33 видно, что такая перестройка деятельности желудочков позволяет при одном и том же значении диастолического объема *либо выбрасывать кровь* против **большего давления**, либо **увеличивать ударный объем без увеличения конечнодиастолического объема**. Увеличение ударного объема приводит к *снижению конечносистолического объема*, так что, если венозный приток не возрастает, конечнодиастолический объем снижается. Этим объясняется уменьшение размеров сердца, о котором говорилось выше. Однако даже в том случае, если одновременно повышается венозный приток, увеличение частоты сокращений сердца под влиянием симпатических нервов (положительный *хронотропный эффект*) приводит к возрастанию количества проходящей через сердце крови, и благодаря этому переполнения желудочков не возникает.

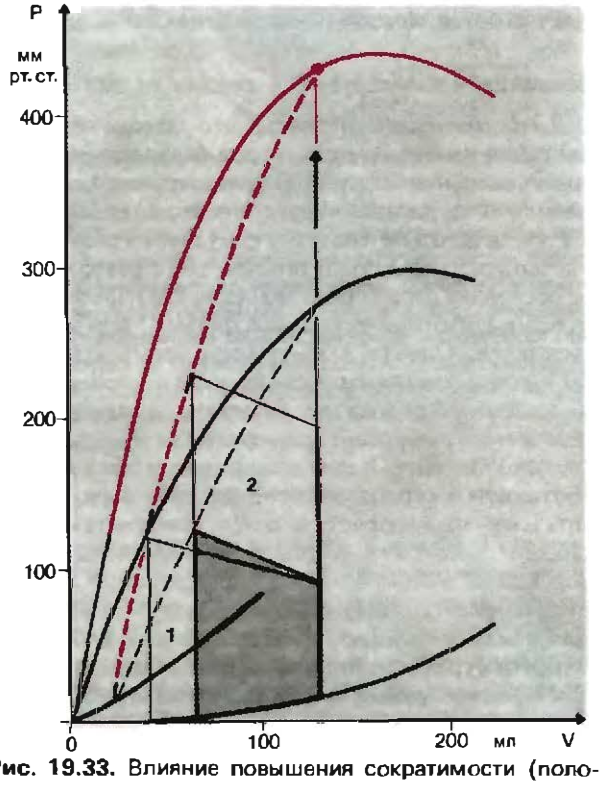


Рис. 19.33. Влияние повышения сократимости (положительного инотропного эффекта) на работу левого желудочка. Под действием симпатических нервов кривая изоволюметрических максимумов смещается в сторону бо́льших значений давления (указано стрелкой). Вследствие этого увеличивается угол наклона кривой СПН. В этих условиях при прежнем конечнодиастолическом объеме желудочек выбрасывает либо больший ударный объем (1), либо тот же ударный объем при повышенном давлении (2). Увеличение ударного объема сопровождается снижением конечносистолического объема – размеры сердца во время систолы уменьшаются

Функциональные резервы сердца. Мы убедились в том, что под влиянием симпатических нервов сердечный выброс может увеличиваться еще до возрастания венозного притока. Однако при этом остается неиспользованной еще одна возможность повысить сердечный выброс – увеличение конечнодиастолического объема. В связи с этим функциональные *резервы сердца*, т.е. возможность его приспособления к повышенным нагрузкам, предстают в новом свете. Раньше считалось, что эти резервы зависят от того, насколько конечнодиастолический объем при нагрузке может повышаться по сравнению с его величиной в состоянии покоя. Если, однако, учитывать положительное инотропное действие симпатических нервов, то функциональные резервы сердца, напротив, ограничены величиной *конечнодиастолического объема в покое*. Так, размеры сердца у спортсменов в покое значительно больше, чем у нетренированных людей: у спортсмена сердце в покое может вмещать объем в 3–4 раза больший, чем ударный (у обычного человека – соответственно лишь в два раза больше). Следовательно, функциональные резервы сердца спортсмена (рис. 19.34) выше. В соответствии же со старыми представлениями эти резервы должны быть очень невелики.

Влияние частоты сокращений сердца на кардиодинамику. Одно из наиболее существенных отличий изолированного сердца от сердца in situ заключается в том, что в организме частота сокращений сердца может меняться. При нагрузке сердечный выброс увеличивается главным образом за счет положительного хронотропного эффекта симпатических нервов. Однако *возрастание частоты сокращений* сопровождается не только повышением количества сокращений в минуту, но и характерным изменением временны́х соотношений между систолой и диастолой. В качестве примера приведем следующие данные:

Число ударов в 1 мин	Продолжительность систолы, с	Продолжительность диастолы, с	«Чистое» рабочее время, с/мин
70	0,28	0,58	19,6
150	0,25	0,15	37,5

Видно, что при **уменьшении длительности** сердечного цикла прежде всего укорачивается **диастола**. В связи с этим при высокой частоте сокращений сердца **«чистое» рабочее время** желудочков, т.е. общая длительность всех систол за 1 мин, существенно возрастает, а длительность периодов покоя соответственно уменьшается. То, что диастола при этом значительно укорачивается, не влияет на *наполнение желудочков*, так как основная масса крови поступает в желудочки в начале диастолы и, кроме того, под действием симпатических нервов увеличивается скорость их расслабления (с. 464 и рис. 19.10, *В*). Симпатические нервы вызывают усиление сокраще-

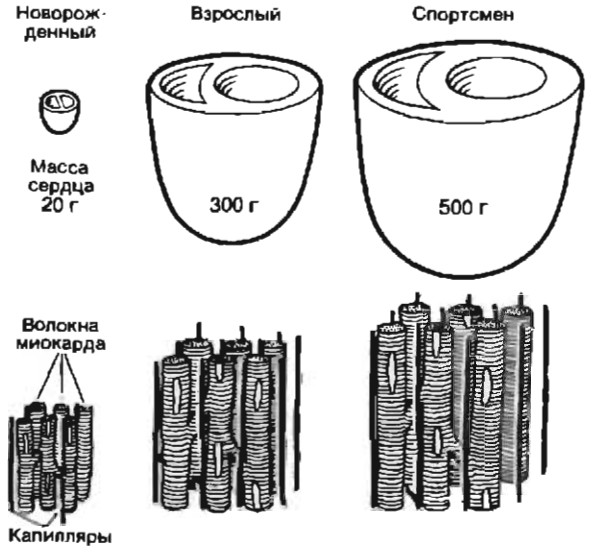


Рис. 19.34. Схема развития нормального сердца и сердца спортсмена. Увеличение размеров сердца связано с удлинением и утолщением отдельных клеток миокарда. В сердце взрослого человека на каждую мышечную клетку приходится примерно один капилляр; у новорожденного же относительная плотность капилляров ниже [по Linzbach J. Klin. Wschr., 621 (1951)]

ния предсердий, что также способствует более быстрому наполнению желудочков. Таким образом, когда под влиянием симпатических нервов частота сокращений сердца повышается примерно до 150 ударов в 1 мин, наполнение желудочков обычно существенно не падает.

Значение механизма Франка–Старлинга в условиях работы сердца in situ. Ведущая роль симпатической системы в регуляции сердечного выброса не исключает того, что в определенных условиях на него влияют и другие факторы. Так, если *наполнение сердца изменяется, а общая активность организма не повышается*, деятельность сердца регулируется в зависимости от конечнодиастолического объема, т. е. в соответствии с *механизмом Франка–Старлинга*. Так осуществляется, в частности, *координация выброса обоих желудочков*. Поскольку желудочки сокращаются с одинаковой частотой, их выбросы могут согласовываться друг с другом только путем взаимного приспособления ударных объемов. Саморегуляторные механизмы включаются также при перемене положения тела, сопровождающейся изменением венозного возврата (при горизонтальном положении тела ударный объем больше, чем при вертикальном), резком увеличении объема циркулирующей крови (при переливаниях) и повышении периферического сопротивления. Эти механизмы действуют и играют большую роль при фармакологической блокаде симпатической нервной системы β-симпатолитиками.

Показатели (индексы) сократимости (максимальная скорость прироста давления и фракция выброса). Благодаря положительному инотропному действию симпатических нервов сердце способно при неувеличенном конечнодиастолическом объеме либо выбрасывать больший ударный объем, либо выбрасывать прежний ударный объем против повышенного давления. Такое же влияние оказывают на кардиодинамику повышение внеклеточной *концентрации* Ca^{2+}, введение *сердечных гликозидов*, а также *повышение частоты сокращений сердца*. Действие всех этих факторов сходно в том, что они вызывают увеличение работы сердца независимо от его исходного растяжения, иными словами, они повышают его **сократимость**. В том случае, если ударный объем или максимальное систолическое давление увеличивается по механизму Франка–Старлинга (в результате возрастания диастолического наполнения), сократимость не повышается (*положительного инотропного эффекта* нет).

Как указывалось выше, изменения сократимости можно выявить путем анализа кривых на графике давление–объем (рис. 19.33). Однако сами эти кривые можно построить лишь по данным, полученным в условиях эксперимента, после хирургической препаровки. Для получения данных о сократимости сердца in situ (в частности, сердца человека) необходимо использовать другие показатели. К ним относится, например, **максимальная скорость прироста давления** ($\mathbf{dP/dt_{max}}$) во время периода *изоволюметрического сокращения*, которую можно измерить при помощи внутрисердечных катетеров. У человека она равна 1500–2000 мм рт. ст./с, или 200–265 кПа/с.

Использование этого показателя в качестве индекса сократимости **теоретически основано** на том, что агенты, оказывающие положительное инотропное действие при данном уровне исходного растяжения миокарда, увеличивают не только силу изометрических сокращений, но также **максимальную скорость** (V_{max}) изотонического укорочения сократительного элемента. Здесь V_{max} относится по определению к крайнему случаю сокращения с постнагрузкой, когда величина нагрузки стремится к нулю (см. выше). При возрастании скорости укорочения сократительного элемента будет более быстро растягиваться и последовательно соединенный с ним эластический элемент; следовательно, увеличится скорость прироста давления при изоволюметрическом сокращении. Именно поэтому данный показатель используют в качестве индекса сократимости [8, 10].

Для оценки сократимости сердца во время *периода изгнания* используют так называемую **фракцию выброса** – отношение ударного объема (УО) к конечнодиастолическому объему (КДО) (с. 480). Эта величина показывает, какая часть внутрисердечного объема крови выбрасывается при систоле. В норме у человека в состоянии покоя она

колеблется от 0,5 до 0,7 (т.е. 50–70%). Фракцию выброса обычно измеряют путем эхокардиографии (с. 484).

Приспособление сердца к длительной физической нагрузке

Гипертрофия. Все рассмотренные выше регуляторные процессы позволяют сердцу быстро приспосабливаться к кратковременным изменениям нагрузки. При периодическом либо длительном повышении нагрузки на сердце в нем происходят структурные изменения, в результате которых оно увеличивается – *гипертрофируется* [18]. В качестве примера можно привести увеличение сердца у бегунов на длинные дистанции (с. 490). Масса сердца у них может достигать 500 г (у нетренированных людей она равна 300 г; рис. 19.34). При гипертрофии сердца, постоянно работающего под нагрузкой, сначала равномерно увеличиваются длина и толщина миокардиальных волокон, но число их остается постоянным (рис. 19.34, внизу). При этом объем полостей сердца неизбежно увеличивается. В результате для развития прежнего давления требуется в соответствии с законом Лапласа (с. 480) уже большее напряжение стенок сердца. Однако, поскольку мышечная масса при гипертрофии миокарда возрастает, сила, приходящаяся на единицу площади поперечного сечения стенки сердца, остается практически неизменной. Из этого следует, что, хотя сердце спортсмена вмещает больший объем крови, ему не приходится развивать дополнительное напряжение для того, чтобы создать давление. Этим гипертрофия отличается от острого расширения сердца. Гипертрофия сердца исчезает через несколько недель после того, как спортсмен перестает тренироваться. Если масса гипертрофированного сердца достигает критического уровня (около 500 г), то начинают увеличиваться не только размеры волокон, но и их количество. Такое состояние называют **гиперплазией**.

Патологические изменения сердца. При постоянной перегрузке отдельных камер сердца гипертрофируются только эти камеры. Обычно это происходит лишь при патологических процессах. Можно выделить два вида таких приспособительных изменений. Если имеется только нагрузка **давлением**, то вначале гипертрофия сердца не сопровождается существенным расширением его полостей (например, гипертрофия левого желудочка при аортальном стенозе). Однако в том случае, когда сердцу приходится совершать дополнительную работу для выброса повышенного **объема**, наряду с гипертрофией наблюдается расширение полостей (например, гипертрофия и дилатация левого желудочка при недостаточности аортального клапана). Приспособительные структурные изменения миокарда, направленные на компенсацию этих пороков, ограничены. По мере увеличения радиуса сердечных волокон растет и диффузионное расстояние между цитоплазмой этих волокон и капиллярами (рис. 19.34), что чревато нарушением оксигенации сердца. Если сильная патология сохраняется в течение некоторого времени, может возникнуть сердечная недостаточность.

19.6. Энергетика сокращения сердца

В предыдущих разделах с различных позиций рассматривалась *работа* сердца. Теперь мы обратимся к количественной стороне этого вопроса и более подробно разберем процессы, отвечающие за снабжение сердца энергией [19]. Прежде всего рассмотрим расход энергии при деятельности сердца.

Мощность и работа сердца

Виды работы сердца. Работа есть произведение силы и расстояния. Единицей работы является джоуль (1 джоуль = 1 ньютон · 1 метр, сокращенно Н · м). Эта формула применима, в частности, к работе, совершаемой скелетной мышцей при укорочении и поднимании груза на определенную высоту (работа = вес груза × высота). Работа сердца в конечном счете также связана с укорочением волокон и развитием усилия. Однако в данном случае происходит не поднятие груза, а перемещение определенного объема крови (V) против сопротивления, создающегося за счет давления (P). При этом совершается **работа по перемещению объема против давления**, равная $P \cdot V$. К этой величине следует прибавить **работу по сообщению крови ускорения**: эта работа затрачивается на то, чтобы придать инертной массе (m) крови достаточно высокую скорость (v). Ее вычисляют, исходя из формулы для кинетической энергии: $E = {}^1/_2\, mv^2$.

Расчет работы сердца. В связи с тем что во время систолы отдельные параметры, от которых зависит работа сердца, постоянно меняются, для вычисления этой работы следует проинтегрировать выражения $P \cdot V$ и $mv^2/2$ по времени от начала до конца периода изгнания. Однако мы примем некоторые допущения, упрощающие эту задачу и в то же время позволяющие вычислять работу с достаточной степенью приближения. Можно считать, что P – *среднее систолическое давление* у выхода из желудочка (1 мм рт. ст. соответствует 133 Н/м^2, или 133 Па); V – *ударный объем* (м^2); m – *масса крови*, которой придано ускорение, т.е. масса ударного объема (кг); v – *средняя линейная скорость выброса* (м/с). Значения всех этих параметров для одной систолы следующие.

Работа по перемещению объема против сил давления: $P \cdot V$

Левый желудочек

$P = 100$ мм рт. ст. $\hat{=} 100 \cdot 133$ Н/м^2

$V = 70$ мл $\hat{=} 70 \cdot 10^{-6}$ м^3; $P \cdot V = 0{,}931$ Н·м

Правый желудочек

$P = 15$ мм рт. ст. $= 15 \cdot 133$ Н/м^2

$V = 70$ мл $= 70 \cdot 10^{-6}$ м^3; $P \cdot V = 0{,}140$ Н·м

Работа по сообщению крови ускорения: $^1/_2\ mv^2$

Левый желудочек	$m = 70$ г $\hat{=}$ $\hat{=} 70 \cdot 10^{-3}$ кг	$^1/_2 mv^2 =$ $= 0{,}009$ Н·м
Правый желудочек	$v = 0{,}5$ м/с	$^1/_2 mv^2 =$ $= 0{,}009$ Н·м

Полная работа $A = 1{,}089$ Н·м

Работа по сообщению крови ускорения измеряется в единицах кг·м^2·с$^{-2}$ (Н·м) (см. приложение). В старой литературе работа сердца обычно выражена не в Н·м, а в килограмм-сила·метр (кгс·м). 1 Н·м = 0,102 кгс·м.

Работа левого желудочка по перемещению объема против сил давления значительно больше, чем работа по сообщению крови ускорения: на долю последней приходится лишь около 1% общей работы. Таким образом, работа сердца в целом во время систолы определяется главным образом величиной ударного объема и давления в аорте; *она составляет примерно* 1 Н·м (0,1 кгс·м).

Отношение работы по сообщению крови ускорения к общей работе сердца может значительно возрастать при увеличении ударного объема, сопровождающемся ускорением кровотока. Это отношение увеличивается также при снижении эластичности аорты в пожилом возрасте, так как уменьшение растяжимости «компрессионной камеры» приводит к падению диастолической скорости кровотока в аорте (рис. 19.31). В этих условиях при систоле сердцу приходится придавать ускорение объему крови, значительно превышающему ударный. Работа по сообщению крови ускорения в таких случаях может становиться почти равной работе по перемещению объема против давления.

Мощность сердца и отношение мощности к весу. Мощностью называют работу, совершаемую в единицу времени. Если частота сокращений сердца соответствует одиому сокращению в секунду, то мощность сердца равна примерно 1 Вт (Н·м/с), или 0,1 кгс·м/с. Важной характеристикой двигателя любого типа является отношение мощности к весу: для сердца весом около 3 Н это отношение равно 0,3 Вт/Н. Эта величина довольно мала по сравнению с механическими двигателями; так, отношение мощности к весу для автомобильного мотора составляет 15–25 Вт/Н. Однако при мышечной работе мощность сердца может значительно возрастать, и отношение мощности к весу становится почти таким же, как у механических двигателей. Как бы то ни было, приведенные расчеты показывают, что в принципе можно создать такие искусственные насосы, которые при соответствующих условиях могли бы заменить живое сердце, будучи более легкими.

Потребление кислорода и питательных веществ

Энергию, необходимую для совершения механической работы, сердце получает главным образом за счет окислительного разложения питательных веществ. В этом отношении миокард принципиально отличается от скелетных мышц, которые при кратковременных нагрузках могут в значительной мере покрывать свои энергетические потребности за счет анаэробных процессов – образующийся в них «кислородный долг» может быть восполнен в дальнейшем. О значении окислительных процессов для сердца говорит обилие в клетках миокарда митохондрий – органелл, содержащих ферменты окисления.

Потребление кислорода и КПД сердца. Потребление сердцем кислорода in situ обычно определяют, измеряя разницу между содержанием этого газа в артериальной крови и в крови коронарных вен (ав-разница по O_2) и умножая полученную величину на объемную скорость кровотока в коронарных сосудах. В покое потребление сердцем кислорода, рассчитанное по этому способу, равно примерно 0,08–0,1 мл·г·мин$^{-1}$. Таким образом, сердце массой 300 г потребляет 24–30 мл O_2 в минуту. Это примерно 10% общего потребления кислорода у взрослого человека в покое; масса же сердца составляет лишь около 5% массы тела. При интенсивной работе потребление кислорода миокардом может возрастать в четыре раза по сравнению с покоем. На первый взгляд кажется, что потребление кислорода сердцем должно зависеть в основном от его вклада в общую работу организма за период одной систолы. Однако на самом деле это не так: при одной и той же работе сердце потребляет значительно больше кислорода в том случае, когда оно выбрасывает кровь против повышенного давления, чем когда оно изгоняет больший объем при низком давлении. Таким образом, **коэффициент полезного действия** сердца (т. е. доля энергии, идущая на совершение механической работы) при **нагрузке давлением** меньше, чем при **нагрузке объемом** (рис. 19.35). У здорового сердца КПД составляет в зависимости от преобладания той или иной нагрузки 15–40%.

При коронарной недостаточности, когда потребность сердца в кислороде превышает его поступление с кровью, пытаются снизить системное периферическое сопротивление с целью уменьшить артериальное давление и тем самым сократить потребление сердцем кислорода. На этом основано, в частности, терапевтическое действие нитроглицерина во время приступов стенокардии.

Факторы, влияющие на потребление кислорода. Проведенные исследования показали, что объем кислорода, потребляемый сердцем за одну систолу, зависит прежде всего от *напряжения волокон* миокарда и что при увеличении периода сокращения этот объем возрастает. Поэтому вошел в употребление показатель время–напряжение, выраженный как произведение среднего напряжения волокон миокарда на длительность систолы. При постоянном размере желудочков можно, исходя из закона Лапласа (с. 480), использовать вместо напряжения волокон среднее систолическое давление в аорте. При колебаниях **частоты сокращений** сердца потребление O_2 изменяется приблизительно в такой же степени, в какой при этом меняется **«чистое» рабочее время** (произведение длительности систолы на частоту). В связи с этим потребление кислорода примерно пропорционально квадратному корню из частоты сокращений сердца. Остановленное сердце также потребляет некоторое количество кислорода, без которого наступили бы необратимые структурные изменения миокарда. Это так называемое **базальное потребление**, равное примерно 0,015 мл·г·мин$^{-1}$ и составляющее лишь незначительную часть от потребления O_2 бьющимся сердцем.

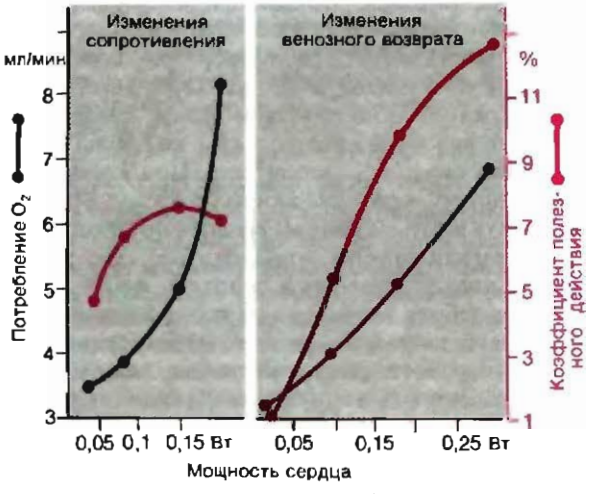


Рис. 19.35. Зависимость потребления кислорода и КПД сердца собаки от развиваемой им мощности при изменениях периферического сопротивления и венозного возврата. Данные получены на сердечно-легочном препарате [по Gollwitzer-Meier, Kroetz. Klin. Wschr., **18**, 869 (1939)]

Потребление питательных веществ. Количественный и качественный состав веществ, используемых сердцем для выработки энергии, может быть определен тем же путем, что и потребление кислорода. Для этого находят разницу концентраций того или иного вещества в артериях и коронарных венах и умножают ее на величину коронарного кровотока. Подобные эксперименты показали, что сердце в отличие, например, от скелетных мышц – «всеядный» орган (рис. 19.36.)

Особенность, которая заслуживает интереса, – это значительная доля **свободных жирных кислот** среди потребляемых сердцем веществ, а также тот факт, что сердце в отличие от скелетных мышц способно использовать **молочную кислоту** (лактат). При интенсивной физической нагрузке, когда мышцы в результате анаэробного гликолиза высвобождают в кровь большое количество лактата, это вещество служит дополнительным «топливом», необходимым для усиленной работы сердца. Расщепляя молочную кислоту, сердце не только получает энергию, но также способствует поддержанию постоянства pH крови.

Соотношение различных субстратов в общем балансе потребления питательных веществ сердцем зависит главным образом от их поступления (т. е. от их **концентрации в артериальной крови**). Вследствие такой способности сердца потреблять все доступные вещества главная опасность нарушения коронарного кровообращения заключается не в недостатке субстрата, а в дефиците кислорода.

Макроэргические фосфаты. Метаболическое расщепление различных веществ сопровождается образованием **АТФ** – непосредственного источника энергии для сокращений сердца. Содержание АТФ в миокарде составляет 4–6 мкмоль/г. Это количество невелико по сравнению с тем, которое требуется для сократительной деятельности миокарда; *за несколько секунд* работы сердца оно обновляется (т. е. расщепляется с образованием АДФ и неорганического фосфата и вновь ресинтезируется) несколько раз. В сердце обнаружен еще один макроэргический фосфат – креатинфосфат; содержание его примерно равно содержанию АТФ и составляет 7–8 мкмоль/г. Креатинфосфат служит особенно чувствительным показателем снабжения сердца питательными веществами и кислородом, так как от его расщепления зависит вначале метаболический ресинтез АТФ.

Кровоснабжение миокарда

Хотя питающие сердце коронарные сосуды относятся к большому кругу кровообращения (рис. 19.1), они обладают некоторыми особенностями, тесно связанными с деятельностью сердца. В связи с этим мы считаем уместным рассмотреть коронарное кровообращение в настоящей главе. У человека, как

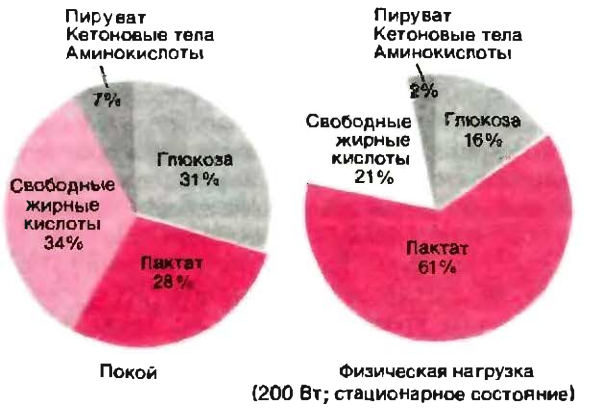


Рис. 19.36. Относительный вклад различных веществ в окислительные обменные процессы сердца при покое и интенсивной работе. Потребление каждого из веществ выражено в процентах как часть общего потребления кислорода, приходящаяся на долю этого вещества [по Keul et al. Pflugers Arch. ges Physiol., **282**. 1 (1965)]

правило, имеются две коронарные артерии, отходящие от основания аорты. Правая коронарная артерия снабжает большую часть правого желудочка, некоторые отделы перегородки и заднюю стенку левого желудочка. Остальные отделы сердца снабжаются с помощью левой коронарной артерии. Отток крови осуществляется преимущественно в венозный синус, остальная кровь оттекает по передним сердечным венам и венам Тебезия.

Величина коронарного кровотока. В опытах на животных коронарный кровоток можно непосредственно измерить при помощи электромагнитных флоуметров. При определении его у человека приходится пользоваться непрямыми методами; некоторые из них основаны на оценке поглощения или разведения в сердце индифферентных газов (NO_2, аргона, ксенона) с учетом известной растворимости этих газов в тканях. Подобные исследования показали, что в покое величина коронарного кровотока у человека равна примерно 0,8–0,9 мл·г·мин$^{-1}$, что составляет около 5% общего минутного объема. При интенсивной мышечной работе коронарный кровоток может возрастать в четыре раза (табл. 19.2) и примерно во столько же раз увеличивается потребление сердцем кислорода (с. 493).

Колебания коронарного кровотока во время сердечного цикла. Коронарный кровоток в отличие от кровообращения в других органах претерпевает значительные колебания, соответствующие периодам сердечного цикла. Эти периодические колебания обусловлены как пульсирующим характером *давления в аорте*, так и *изменениями напряжения в стенке сердца*. Под действием этого напряжения сдавливаются сосуды внутреннего и среднего слоев миокарда. В результате, как показано на рис. 19.37, кровоток в *левой* коронарной артерии в начале систолы полностью прекращается, и лишь в диастоле, когда напряжение в стенке миокарда падает, он достигает высокого значения. В бассейне правой коронарной артерии внутристеночное напряжение ниже, поэтому кровоток в ней изменяется в основном в соответствии с давлением в аорте. В результате увеличения внутристеночного напряжения отток крови из коронарного синуса во время систолы резко возрастает; во время диастолы он вновь понижается (рис. 19.37).

Регуляция коронарного кровотока. Даже в состоянии покоя сердце извлекает из крови намного больше кислорода, чем другие органы. При содержании O_2 в артериальной крови 20 мл/дл экстракция кислорода сердцем составляет около 14 мл/дл (табл. 19.2). Поэтому при повышении нагрузки на сердце возрастающая потребность его в кислороде не может быть покрыта за счет увеличения экстракции кислорода. **Повышенная потребность сердца в O_2** удовлетворяется главным образом за счет **увеличения коронарного кровотока**. Это увеличение обусловлено расширением коронарных сосудов, т. е. снижением их гидродинамического сопротивления. Общепризнано, что *наиболее мощным стимулом* для расширения коронарных сосудов служит **недостаток кислорода**: дилатация коронарных сосудов наступает уже при снижении содержания O_2 в крови на 5%, т. е. примерно на 1 мл/дл. К факторам, вызывающим расширение коронарных сосудов, относят-

Таблица 19.2

А. Нормальные цифры давления в сердце и крупных сосудах у взрослого человека в покое, мм рт. ст.

	Максимальное систолическое давление	Конечно-диастолическое давление	Среднее давление
Правое предсердие	–	–	5
Правый желудочек	25	5	
Легочная артерия	25	10	
Левое предсердие	–	–	10
Левый желудочек	120	10	
Аорта	120	70	

Б. Коронарный кровоток и разница по содержанию O_2 между артериальной кровью и кровью коронарных вен ($авР_{O_2}$) у человека в покое и при нагрузке

	В покое	При нагрузке
Коронарный кровоток, мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$	0,8	3,2
$авР_{O_2}$, мл/дл крови	14	16
Содержание O_2 в коронарных венах, мл/дл крови	6	4

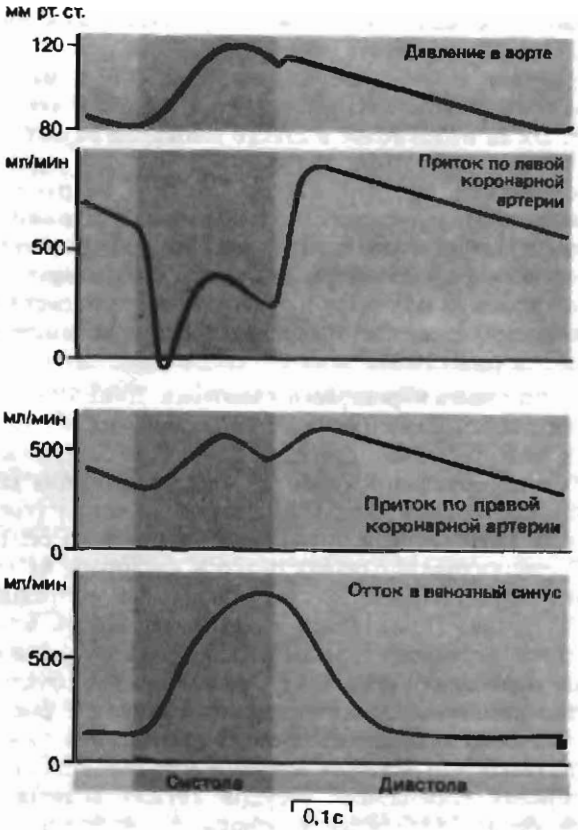


Рис. 19.37. Изменения коронарного кровотока и их связь с систолой, диастолой и давлением в аорте

ся также **аденозин** – вещество, играющее важную роль в распаде макроэргических фосфорных соединений [22], и повышение внеклеточной **концентрации ионов** K^+. Прямое действие **вегетативных нервов** на коронарные сосуды трудно оценить, так как эти нервы одновременно влияют и на другие параметры деятельности сердца. Однако в недавних исследованиях были получены факты, свидетельствующие о прямом сосудосуживающем действии симпатических нервов и сосудорасширяющем парасимпатических нервов.

Факторы эндотелиального происхождения, например окись азота (NO), также способствуют расширению коронарных сосудов. Их выделение из эндотелия повышается при увеличении кровотока (т. е. сил сдвига, действующих на стенки сосудов), а также под действием различных веществ (ацетилхолина, гистамина, серотонина, норадреналина и других), прямой эффект которых тем самым изменяется [15].

Все эти факторы в совокупности образуют регуляторную систему, обладающую высокой надежностью. Недостаток того или другого компонента сильно отражается на регуляции.

Критерии достаточности коронарного кровообращения. Резервы кровоснабжения сердца. Кровоснабжение сердца является достаточным в том случае, если поступление кислорода соответствует потребности в нем. Соотношение этих двух параметров служит критерием достаточности коронарного кровоснабжения. Его значения ниже 1,2 указывают на критическое уменьшение оксигенации сердца (например, при *коронарной недостаточности*). Для оценки состояния коронарного кровообращения важен не только этот показатель достаточности коронарного кровообращения, но также **резервы кровоснабжения** сердца, критерием которых служит разница между максимально возможной доставкой O_2 и реальным потреблением кислорода в покое, деленная на это реальное потребление. При полноценной способности к адаптации резервы коронарного кровоснабжения в 4–5 раз выше, чем количество, потребляемое в состоянии покоя.

Аноксия и реанимация. В связи с тем что обменные процессы в сердце почти целиком зависят от образования энергии в реакциях окисления, внезапное прекращение коронарного кровотока *(ишемия)* уже через несколько минут приводит к тяжелым нарушениям деятельности сердца. В опытах с прекращением доставки сердцу кислорода при ненарушенном коронарном кровотоке *(аноксии)* наблюдаются практически те же изменения: сокращения постепенно ослабляются, полости сердца расширяются и через 6–10 мин наступает остановка сердца. Сильное нарушение системы получения энергии в этих условиях приводит к резкому падению содержания *макроэргических фосфатов* (креатинфосфата и АТР). Сердце способно в незначительной степени осуществлять анаэробный гликолиз, в результате которого образуется лактат; однако в отсутствие кислорода лактат не метаболизируется, поэтому концентрация его в коронарных венах становится выше, чем в артериях. Если аноксия продолжается больше 30 мин, происходит не только нарушение функции сердца, но и необратимые структурные изменения миокарда. В связи с этим восстановить деятельность сердца по истечении этого срока невозможно. Таким образом, 30 мин – это предельная длительность аноксии, после которой при нормальной температуре тела можно восстановить деятельность сердца. Этот срок, называемый **пределом реанимации**, может быть значительно увеличен, если снизить скорость обменных процессов путем охлаждения. Такой прием используется в современной кардиохирургии. Если же аноксии подвергается весь организм в целом (например, при удушье), то срок, в течение которого возможна успешная реанимация, меньше, так как уже через 8–10 мин аноксии наступают необратимые повреждения головного мозга, наиболее чувствительного к недостатку кислорода.

Сердечная недостаточность

Сердечной недостаточностью называют состояние, при котором сердце не может перекачать столько крови, сколько это необходимо для организма, хотя венозный приток достаточен и компенсаторные механизмы действуют. Такое состояние может наблюдаться даже в покое (**«недостаточность покоя»**), но может становиться ощутимым лишь при физической нагрузке (**«недостаточность напряжения»**). Недостаточность **левого** желудочка сопровождается застоем крови в легких, который проявляется такими симптомами, как одышка и цианоз; недостаточность же **правого** желудочка приводит к застою в системных венах, при котором возникают отеки и асцит. К нарушению нагнетательной функции сердца могут приводить различные состояния, не затрагивающие непосредственно сократимость миокарда (клапанные пороки, индурация перикарда, выраженная брадикардия и т. д.).

В узком смысле слова под сердечной недостаточностью понимают *снижение сократительной способности* сердца (**недостаточность миокарда**). Такие состояния наблюдаются при хронической перегрузке сердца давлением или объемом (с. 492), а также при его гипоксии (коронаросклероз, инфаркт миокарда), воспалении (миокардит), отравлении некоторыми ядами и передозировке определенных лекарств.

Эти факторы могут приводить к нарушениям в самых различных звеньях процессов возбуждения, электромеханического сопряжения и сокращения в клетках миокарда. Для практических целей особенно важно выделять два типа недостаточности миокарда, различающихся по особенностям метаболизма макроэргических фосфатов, в частности креатинфосфата [15]. Первый тип характеризуется угнетением ресинтеза креатинфосфата вследствие недостаточности выработки энергии; он наблюдается при гипоксии миокарда, действии на него метаболических ядов и т. п. Снижение сократимости в этом случае наступает из-за недостаточного снабжения энергией сократительных белков и связано с уменьшением содержания креатинфосфата. При втором типе недостаточности миокарда запасы макроэргических фосфатов в сердце имеются, но не могут быть эффективно использованы из-за *нарушения активации* процессов электромеханического сопряжения. Этот тип наблюдается при передозировке антагонистов Ca^{2+}, отравлении местными анестетиками, барбитуратами и т. п. Для него характерно *высокое содержание креатинфосфата* в тканях сердца. Сократимость в этом случае может быть почти полностью восстановлена веществами, улучшающими электромеханическое сопряжение (катехоламинами, сердечными гликозидами). Напротив, при недостаточном снабжении энергией такие препараты могут даже ухудшать состояние; в подобных случаях следует снижать энерготраты сердца, снижая нагрузку на него.

19.7. Литература

Учебники и руководства

1. *Berne R. M., Sperelakis N., Geiger S. R.* (ed.). Handbook of Physiology. Section 2. The Cardiovascular System. Vol. I. The Heart. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1979.
2. *Carmeliet E., Vereecke J.* Electrogenesis of the action potential and automacity. In. Berne et al. [1].
3. *Cranefield P. F.* The Conduction of the Cardiac Impulse. Mount Kisco-New York. Futura Publishing Company, 1979.
4. *Delius W., Gerlach E., Grobecker H., Kübler W.* (eds.). Catecholamines and the Heart. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1981.
5. *Fleckenstein A.* Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle – Experimental Facts and Therapeutic Prospects. New York-Chichester-Brisbane-Toronto- Singapure. Wiley-Interscience Publ., 1983.
6. *Fozzard H. A., Haber E., Jennings R. B., Katz A. M., Morgan H. E.* (eds.). The Heart and Cardiovascular System. New York. Raven Press, 1986.
7. *Hille B.* Ionic Channels of Excitable Membranes. Sunderland Mass. Sinauer, 1984.
8. *Langer G. A., Brady A. J.* (eds.). The Mammalian Myocardium. New York. Wiley, 1974.
9. *Noble D.* The Initiation of the Heartbeat. Oxford. Clarendon Press, 1979.
10. *Porter R., Fitzsimons D. W.* (eds.). Physiological Basis of Starling's Law of the Heart. Ciba Foundation Symposium. Amsterdam-New York. Associated Scientific Publishers, 1974.
11. *Rüegg J. C.* Calcium in Muscle Activation. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1986.
12. *Rupp H.* (ed.). Regulation of Heart Function – Basic Concepts and Clinical Applications. New York. Thieme Inc., 1986.

Оригинальные статьи и обзоры

13. *Allessie M. A., Bonke F., Schopman F. J. G.* Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. Circ. Res., **33**, 54 (1973).
14. *Antoni H., Jacob R., Kaufmann R.* Mechanical response of the frog's and mammalian myocardium to modifications of the action potential duration by constant pulses. Pflügers Arch., **306**, 33 (1969).
15. *Bassenge E., Busse R.* Endothelial modulation of coronary tone. Progress in Cardiovasc. Disease, **30**, 349 (1981).
16. *Di Francesco D.* A new interpretation of the pacemaker current in calf Purkinje fibers. J. Physiol., **374**, 359 (1981).
17. *Irisawa H., Nakayama T., Noma A.* Membrane currents of single pacemaker cells from pabbit S-A and A-V nodes. In: *D. Noble* and *D. Powell* (Edit.). Electrophysiology of Single Cardiac Cells. London. Academic Press, 1987.
18. *Jacob R., Kissling G., Ebrecht G., Holubarsch C., Medugorac I., Rupp H.* Adaptive and pathological alternations in experimental cardiac hypertrophy. Adan. Myocardiol., **4**, 55 (1983).
19. *Jacob R., Just H. J., Holubarsch C.* (eds.). Cardiac Energetics – Basic Mechanisms and Clinical Implications. Basic Res. Cardiol., **82** (Suppl. 2) (1987).
20. Noble D. The surprising heart: A review of recent progress in cardiac electrophysiology. J. Physiol. (Lond.), **353**, 1 (1984).
21. *Reuter H.* Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium. Mechanisms and physiological significance. Circ. Res., **34**, 599 (1974).
22. *Schrader J.* Sites of action and production of adenosine in the heart. In: *Burnstock G.*, Purinergic Receptors. London. Chapmann & Hall, pp. 120 (1981).
23. *Trautwein W.* Membrane currents in cardiac muscle fibres. Physiol Rev., **53**, 793 (1973).
24. *Weidmann S.* The diffusion of radiopotassium across intercalated discs of mammalian cardiac muscle. J. Physiol., **187**, 323 (1966).

Глава 20

ФУНКЦИИ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Э. Вицлеб

Общие принципы строения и функционирования сосудистой системы. Сердечно-сосудистая система состоит **из сердца и сосудов** – артерий, капилляров и вен. **Транспортная функция** сердечно-сосудистой системы заключается в том, что сердце (насос) обеспечивает продвижение крови (транспортируемой среды) по замкнутой цепи сосудов (эластических трубок).

Основное назначение постоянной циркуляции крови в организме заключается в доставке и удалении различных веществ. Кровь приносит ко всем клеткам *субстраты*, необходимые для их нормального функционирования (например, O_2 и питательные вещества), и удаляет *продукты* их жизнедеятельности (CO_2 и др.). Все эти вещества поступают в кровоток и выходят из него *не непосредственно*, а через интерстициальную (межклеточную) жидкость. Сердечно-сосудистая система выполняет и многие другие функции (они перечислены на с. 414). Все эти функции обсуждаются в различных разделах настоящей книги.

Сердечно-сосудистая система человека состоит из двух последовательно соединенных отделов.

1. *Большой (системный) круг кровообращения.* Насосом для этого отдела служит левое сердце.
2. *Малый (легочный) круг кровообращения.* Движение крови в этом отделе обеспечивается правым сердцем.

Вследствие такого последовательного соединения обоих отделов (рис. 20.1) выбросы правого и левого желудочков должны быть *строго одинаковыми* (возможны лишь кратковременные отклонения).

Большой круг кровообращения начинается с левого желудочка, выбрасывающего во время систолы кровь в аорту. От аорты отходят многочисленные *артерии*, и в результате кровоток распределяется по нескольким *параллельным* региональным сосудистым сетям, каждая из которых снабжает кровью **отдельный орган** – сердце, головной мозг, печень, почки, мышцы, кожу и т. д. Артерии делятся дихотомически, поэтому по мере уменьшения диаметра отдельных сосудов общее их число возрастает. В результате разветвления мельчайших артерий (артериол) образуется *капиллярная сеть* – густое переплетение мелких сосудов с очень тонкими стенками. Общая площадь поверхности всех капилляров в организме огромна (около 1000 $м^2$). Именно в капиллярах происходят процессы, обеспечивающие специфические функции системы кровообращения, т. е. двусторонний обмен различными веществами между кровью и клетками. При слиянии капилляров образуются *венулы*; последние собираются в *вены*. По мере такого объединения число сосудов постепенно уменьшается, а диаметр их возрастает; в конечном счете к правому предсердию подходят только две вены – верхняя полая и нижняя полая. Этому общему правилу строения венозного русла не подчиняется кровообращение в некоторых органах брюшной полости: кровь, оттекающая от капиллярных сетей брыжеечных и селезеночных сосудов (т. е. от кишечника и селезенки), в печени проходит еще через одну систему капилляров и лишь затем поступает к сердцу (рис. 20.1). Это русло называется портальным кровообращением. **В общем же по артериям кровь поступает к органам, а по венам оттекает от них.**

Малый круг кровообращения начинается с правого желудочка, выбрасывающего кровь в *легочный ствол*. Затем кровь поступает в сосудистую систему легких, имеющую в общих чертах то же строение, что и большой круг кровообращения. Кровь по четырем крупным легочным венам оттекает к левому предсердию, а затем поступает в левый желудочек. В результате оба круга кровообращения замыкаются.

Между двумя кругами кровообращения существует принципиальное **функциональное различие.** Оно заключается в том, что объем крови, выбрасываемый за определенное время в **большой круг**, должен быть распределен *по всем органам* и тканям; потребности же разных органов в кровоснабжении различны даже в состоянии покоя и вдобавок постоянно изменяются в зависимости от деятельности органов. Все эти изменения контролируются, и кровоснабжение органов регулируется целым рядом управляющих механизмов. Что касается сосудов легких, через которые проходит то же количество

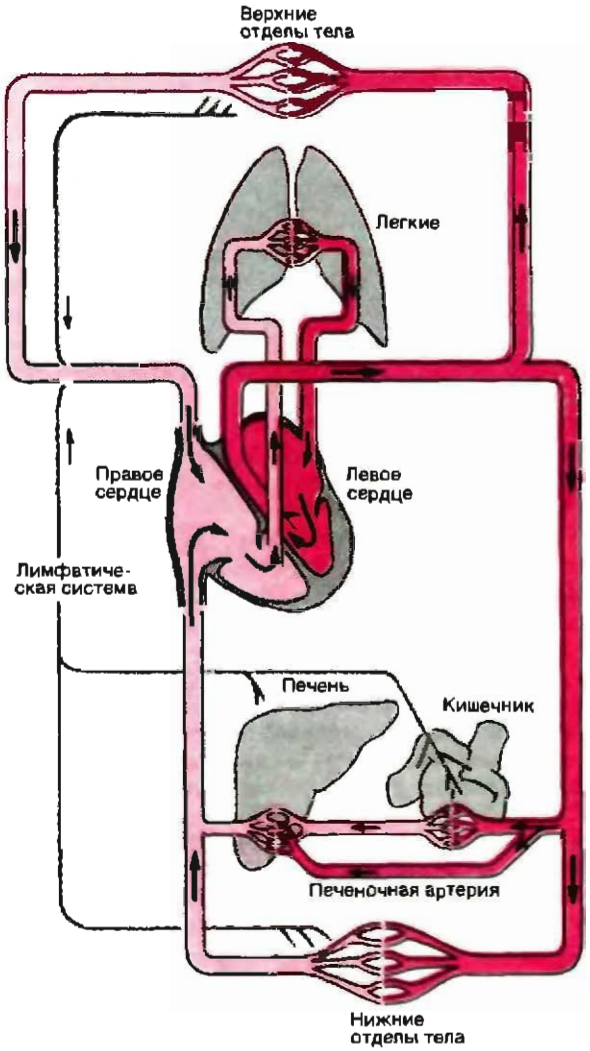


Рис. 20.1. Схема сердечно-сосудистой системы. Сосуды, содержащие насыщенную кислородом кровь, закрашены красным, а сосуды, содержащие частично дезоксигенироеанную кровь,– розовым. Малый и большой круги кровообращения образуют замкнутую цепь. Лимфатическая система (показана серым) осуществляет дополнительную дренажную функцию

крови, то они предъявляют к правому сердцу относительно постоянные требования и выполняют в основном функции *газообмена* и *теплоотдачи*. Поэтому для регуляции **легочного кровотока** требуется менее сложная система.

Кроме системы кровеносных сосудов существует **система лимфатических сосудов**, собирающих жидкость и белки из **межклеточного пространства** и переносящих эти вещества в кровеносную систему (рис. 20.1).

20.1. Основы гемодинамики

Движущей силой **кровотока** служит разность давлений между различными отделами сосудистого русла: кровь течет от области высокого давления к области низкого давления. Этот *градиент давления* служит источником силы, преодолевающей гидродинамическое сопротивление; последнее широко варьирует как во времени, так и в разных отделах сосудистого русла и зависит от *архитектуры* этого *русла* (например, числа, длины, диаметра и степени ветвления сосудов той или иной области) и *вязкости* крови [2, 4, 5, 15, 19, 20, 33].

Физические основы гемодинамики

Скорость кровотока, давление и сопротивление. Все факторы, влияющие на кровоток, в конечном счете могут быть приближенно сведены к уравнению, сходному с законом Ома:

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R}. \qquad (1)$$

Из этого уравнения следует, что объемная скорость кровотока $\dot{V}$ в каком-либо отделе кровеносного русла равна отношению разности среднего давления ΔP в артериальной и венозной частях этого отдела (или в любых других частях) к гидродинамическому сопротивлению R этого отдела.

Объемная скорость кровотока $\dot{V}$ отражает кровоснабжение того или иного органа. Она равна объему крови, протекающему через поперечное сечение сосудов, и измеряется в единицах мл/с. Ее можно вычислить, исходя из линейной скорости кровотока ($\bar{v}$) через поперечное сечение сосуда и площади этого сечения ($S = \pi r^2$):

$$\dot{V} = \bar{v} \cdot S. \qquad (2)$$

В соответствии с **законом неразрывности струи** объемная скорость тока жидкости в системе из трубок разного диаметра (т. е. в системе, подобной кровеносной) постоянна независимо от поперечного сечения трубки. Следовательно, для двух последовательных сегментов (а и б) (рис. 20.2) справедливо равенство

$$\dot{V} = \bar{v}_а \cdot S_а = \bar{v}_б \cdot S_б. \qquad (3)$$

Таким образом, если через последовательно соединенные трубки протекает жидкость с постоянной объемной скоростью, *линейная скорость* движения жидкости в каждой трубке *обратно пропорциональна* площади ее поперечного сечения.

Давление в кровеносной системе (артериальное и венозное) равно отношению силы, с которой кровь действует на стенки сосудов, к площади этих стенок. Поскольку в клинике кровяное давление издавна измеряется при помощи ртутных манометров, его

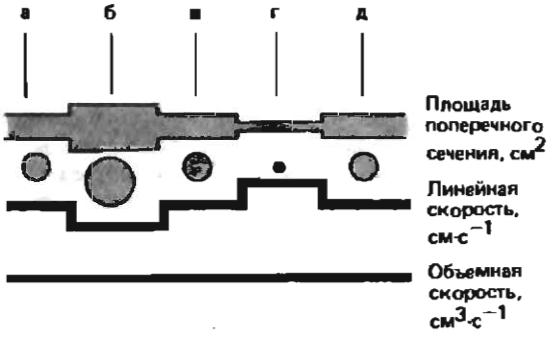


Рис. 20.2. Изменения линейной скорости кровотока и объемная скорость кровотока в последовательно соединенных трубках разного сечения

обычно выражают в миллиметрах ртутного столба, хотя иногда значения приводят в сантиметрах водного столба (1 мм рт. ст ≈ 13,6 мм вод. ст. ≈ ≈ 133 Па; 10 мм вод. ст. ≈ 98 Па). (Пересчет на другие единицы приведен на с. 845.)

Гидродинамическое сопротивление R нельзя измерить непосредственно, однако его можно вычислить из уравнения (1), зная *разность давлений* между двумя отделами сосудистой системы и *объемную скорость*.

Гидродинамическое сопротивление обусловлено внутренним трением между слоями жидкости и между жидкостью и стенками сосуда. Оно зависит от размеров сосуда, а также от вязкости и типа течения жидкости.

Гидродинамическое сопротивление в системе трубок. Если трубки соединены *последовательно*, то их общее сопротивление в соответствии с первым законом Кирхгофа равно сумме сопротивления всех трубок:

$$R_0 = R_1 + R_2 + \dots . \qquad (4)$$

Если же трубки соединены *параллельно* (как, например, сосудистые сети различных органов), то, согласно второму закону Кирхгофа, складываются их проводимости:

$$C_0 = C_1 + C_2 + \dots . \qquad (5)$$

Поскольку проводимость – это величина, обратная сопротивлению, то

$$C_0 = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \dots , \qquad (6)$$

или в соответствии с уравнением (1)

$$\dot{V} = \Delta P \cdot C, \quad \text{или} \quad C = \frac{\dot{V}}{\Delta P}, \qquad (7)$$

т. е. при постоянном градиенте давления объемная скорость возрастает пропорционально проводимости.

Учитывая, что проводимость есть величина, обратная сопротивлению, общее сопротивление системы из двух параллельных трубок равно

$$R_0 = \frac{1}{1/R_1 + 1/R_2}. \qquad (8)$$

Таким образом, *общее сопротивление нескольких параллельных трубок* одинакового диаметра равно сопротивлению одной трубки, деленному на число трубок; таким образом, это общее сопротивление значительно меньше, чем у каждой отдельной трубки.

Вязкость крови. Если текущая жидкость соприкасается с неподвижной поверхностью (например, при движении жидкости в трубке), то слои такой жидкости перемещаются с различными скоростями. В результате между этими слоями возникает напряжение сдвига: более быстрый слой стремится вытянуться в продольном направлении, а более медленный задерживает его. Показателем, отражающим это «внутреннее сопротивление» жидкости, служит ее вязкость η.

Для многих жидкостей вязкость η – это постоянная величина, зависящая от температуры. Согласно уравнению Ньютона, эта величина равна отношению напряжения сдвига τ (силы, приходящейся на единицу площади) к градиенту скорости между соседними слоями γ (скорости сдвига):

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma}\ (\text{Па}\cdot\text{с}^{-1}). \qquad (9)$$

Из уравнения Хагена – Пуазейля (см. ниже) следует, что на силы, сдвигающие слои жидкости относительно друг друга (т. е. приводящие жидкость в движение и поддерживающие это движение), влияет не только *давление*, но также *радиус* и *длина сосуда*.

Вязкость часто выражают в *относительных единицах*, принимая вязкость воды при 20 °С (10^{-3} Па·с) за 1,0.

Вязкость *гомогенных* (ньютоновских) жидкостей (например, воды, раствора электролитов, плазмы крови) *постоянна*. Кровь состоит из плазмы и форменных элементов и поэтому является гетерогенной (неньютоновской) жидкостью; вязкость ее варьирует в зависимости в основном от количества клеток и в меньшей степени от содержания белков в плазме. Кроме того, вязкость гетерогенных жидкостей зависит также от размеров (радиуса и длины) трубок, по которым они текут.

У человека вязкость крови составляет 3–5, а плазмы – 1,9–2,3 **относительных единиц** (рис. 20.3).

Вязкость крови в сосудах. Приведенные выше значения относительной вязкости справедливы лишь для сравнительно быстрого тока крови (т. е. высокого напряжения свига) и нормального состава крови (гематокрит около 40 и содержание белков в плазме 6,5–8,0 г/дл). При *низкой* скорости кровотока (а следовательно, и при малом напряжении

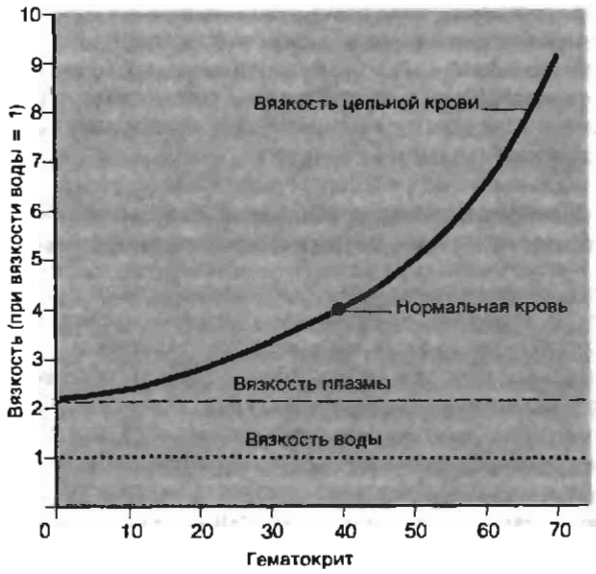


Рис. 20.3. Зависимость относительной вязкости крови от гематокрита

сдвига) вязкость *увеличивается* и при значительном снижении этих величин возрастает более чем до 1000 относительных единиц. В *физиологических условиях* эти эффекты проявляются лишь в наиболее мелких сосудах, где напряжение сдвига настолько мало, что эффективная вязкость может возрастать в 10 раз. Однако при некоторых *патологических состояниях* уменьшение скорости кровотока может сопровождаться еще большим повышением вязкости. Так, при сужении сосудов в участке, расположенном дистальнее места сужения, кровоток замедляется (подобное явление наблюдается в венулах, поперечное сечение которых больше, чем у капилляров). Увеличение вязкости крови в таких случаях приводит к еще большему падению скорости кровотока, и в конце концов он полностью прекращается. Повышение вязкости крови при замедлении кровотока объясняется **обратимой агрегацией** эритроцитов, образующих скопления в виде монетных столбиков или прилипающих к стенкам сосудов.

Агрегация эритроцитов обусловлена наличием в плазме крупных белков (фибриногена, α_2-макроглобулина и т. д.). В патологических условиях тенденция к агрегации может настолько возрастать, что для продвижения крови требуется дополнительная энергия. Кроме того, при высоких скоростях кровотока эритроциты изменяют свою форму и соответствующим образом ориентируются по ходу струи; увеличение вязкости крови при низких скоростях кровотока частично обусловлено отсутствием этих эффектов [53].

Существует механизм, благодаря которому эффективная вязкость, наоборот, существенно снижается в сосудах диаметром менее 500 мкм. Это так называемый **феномен сигма**, или **эффект Фареуса–Линдквиста**. Этот феномен, более выраженный в мелких сосудах, обусловливает снижение эффективной вязкости крови в капиллярах вдвое по сравнению с крупными сосудами; таким образом, вязкость крови в капиллярах почти достигает значения вязкости плазмы. Это уменьшение вязкости, возможно, связано с ориентацией эритроцитов вдоль оси сосуда. При этом эритроциты выстраиваются в цепочку, которая передвигается по капилляру, подобно «змее», в оболочке из плазмы. Бесклеточная краевая зона с низкой вязкостью образует слой, относительно которого легко скользят клетки крови. В результате условия кровотока улучшаются, а перепады давления снижаются. Этот феномен противодействует, хотя бы частично, описанному выше эффекту увеличения вязкости крови при уменьшении скорости кровотока в мелких сосудах.

Типы течений жидкости

Ламинарное течение. В физиологических условиях почти во всех отделах кровеносной системы наблюдается *ламинарное*, или слоистое, течение крови. При таком типе течения жидкость движется как бы *коаксиальными цилиндрическими слоями*, причем все частицы ее перемещаются только *параллельно* оси сосуда. Остальные слои жидкости передвигаются относительно друг друга подобно трубкам телескопа, причем слой, непосредственно прилегающий к стенке сосуда, «прилипает» к ней и остается неподвижным; по этому слою скользит второй слой, по нему – третий и т. д. В результате образуется **параболический профиль распределения скоростей** с максимумом в центре сосуда (рис. 20.4).

Чем меньше диаметр сосуда, тем ближе центральные «слои» жидкости к его неподвижной стенке и тем больше они тормозятся в результате вязкостного взаимодействия с этой стенкой. Вследствие этого в мелких сосудах средняя скорость кровотока ниже. В крупных же сосудах центральные слои расположены дальше от стенок, поэтому по мере приближения к длинной оси сосуда эти слои скользят относительно друг друга со все большей скоростью. В результате средняя скорость кровотока значительно возрастает.

Особенность ламинарного кровотока заключается в том, что чем крупнее частицы крови, тем ближе они располагаются к оси сосуда. В результате **осевой поток** крови почти целиком состоит из эритроцитов, образующих довольно *компактный цилиндр* внутри оболочки из плазмы, содержащей мало клеток. Таким образом, средняя скорость кровотока выше, чем скорость тока плазмы.

Турбулентное течение. При определенных условиях ламинарное течение превращается в *турбу-*

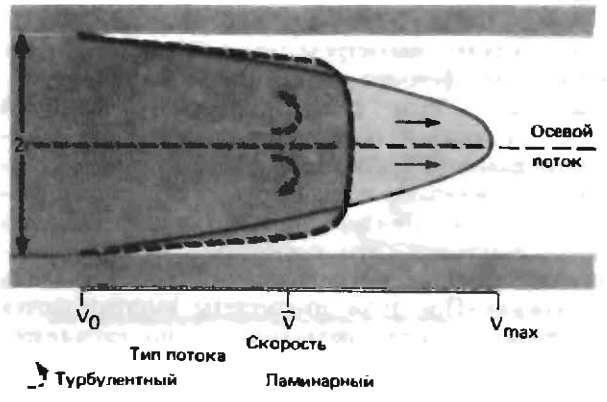


Рис. 20.4. Профили скоростей при ламинарном (коаксиальном, цилиндрическом) (сплошная красная кривая) и турбулентном (черная штриховая кривая) потоках. При турбулентном течении как скорость осевого потока, так и средняя скорость ниже, чем при ламинарном

лентное. Для турбулентного течения характерны завихрения, в которых частички жидкости перемещаются не только параллельно оси сосуда, но и перпендикулярно ей. Эти завихрения существенно увеличивают внутреннее трение жидкости, и профиль течения уплощается (рис. 20.4). При таком течении объемная скорость тока жидкости уже не пропорциональна градиенту давления (как при ламинарном кровотоке), так как по причине завихрений возникают дополнительные потери давления. Величина этих потерь пропорциональна квадрату объемной скорости тока жидкости, поэтому повышение последней сопровождается непропорциональным возрастанием давления.

Тип течения (турбулентный либо ламинарный) зависит от многих факторов. Существует безразмерная величина, отражающая все эти факторы в совокупности,– число Рейнольдса. Это число прямо пропорционально диаметру сосуда 2r (в метрах), средней линейной скорости кровотока $\bar{v}$ (в м/с) и плотности жидкости ρ (плотность крови составляет 1060 кг/м^3) и обратно пропорционально вязкости жидкости η (в Па·с):

$$Re = \frac{2r \cdot \bar{v} \cdot \rho}{\eta}. \qquad (10)$$

Если число Рейнольдса превышает 400, то у мест разветвлений и сужений артерий, а также в области крутых изгибов сосудов образуются локальные завихрения. Если же это число колеблется в пределах от 2000 до 2400, то поток становится целиком турбулентным. Во время периода изгнания в проксимальных отделах аорты и легочного ствола число Рейнольдса превышает это так называемое **критическое значение**, поэтому поток в данных областях сосудистого русла временно становится турбулентным. При возрастании скорости кровотока (например, при мышечной работе) или снижении вязкости крови (например, при резко выраженной анемии) течение может стать турбулентным во всех крупных артериях. Шумы, возникающие при таком турбулентном течении, иногда можно выслушать даже без стетоскопа.

Взаимосвязь между объемной скоростью тока жидкости и гидродинамическим сопротивлением

Как уже говорилось, ламинарный поток в трубках с круглым поперечным сечением представлен отдельными слоями жидкости, скользящими относительно друг друга подобно трубкам телескопа. Эту аналогию можно продолжить, применив закон Ньютона о внутреннем трении жидкостей для вывода уравнения, связывающего линейную либо объемную скорость кровотока, вязкость жидкости, градиент давления и размеры трубки (длину и внутренний радиус). В условиях стационарного состояния и ламинарного потока силы, создаваемые градиентом давления между двумя концами каждого концентрического слоя жидкости, должны быть уравновешены силами трения, создаваемыми между трущимися поверхностями этих слоев. При решении подобного уравнения можно получить параболический профиль скоростей, характерный для ламинарного потока; при этом средняя скорость тока жидкости будет зависеть от квадрата радиуса трубки. **Объемная скорость кровотока** будет рассчитываться исходя из закона Хагена–Пуазейля:

$$\dot{V} = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \Delta P, \qquad (11)$$

где ΔP – *разность давлений*, r – *радиус* сосуда, η – *вязкость* жидкости, l – *длина* сосуда. Коэффициент 8 появляется в результате *интегрирования скоростей слоев*.

Согласно *закону Ома*, **гидродинамическое сопротивление** потоку равно

$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}. \qquad (12)$$

Поскольку $\dot{V} = \bar{v} \cdot \pi \cdot r^4$ (уравнение (2)), **средняя линейная скорость кровотока** составляет

$$\bar{v} = \frac{r^2}{8 \cdot \eta \cdot l} \Delta P. \qquad (13)$$

Видно, что *объемная скорость* прямо пропорциональна, а *гидродинамическое сопротивление* обратно пропорционально радиусу трубки в четвертой степени. Поэтому обе эти величины гораздо больше зависят от изменений диаметра сосудов, чем от изменений их длины, градиента давления или вязкости жидкости. Так, если в исходном состоянии объемная скорость кровотока через сосуд равна

1 мл/с, то при увеличении его диаметра вдвое она составит 16 мл/с, а при увеличении вчетверо – 256 мл/с; гидродинамическое же сопротивление при этом уменьшается соответственно в 16 и 256 раз.

С учетом этих соотношений ясно, что при местных или системных приспособительных реакциях сосудистого русла главную роль в *регуляции давления и объемной скорости кровотока* играют *изменения радиуса* сосудов.

Однако закон Хагена–Пуазейля имеет ограничения: так, он справедлив лишь для 1) жестких неветвящихся трубок с круглым поперечным сечением; 2) стационарного состояния и чисто ламинарного течения; 3) гомогенных жидкостей. В идеальном случае, когда все эти условия соблюдаются, сопротивление потоку минимально. Напротив, ситуация в сердечно-сосудистой системе совсем иная: сосуды эластичны и обладают сложной архитектурой с ветвлениями, кровоток не полностью непрерывен или турбулентен и кровь – это не гомогенная жидкость. Каждый из этих факторов в известной степени обусловливает увеличение гидродинамического сопротивления. Следовательно, кровоток в отдельных органах или сосудистой системе в целом не может быть точно описан уравнением Хагена–Пуазейля. Закон Ома также выполняется только при условии постоянного однонаправленного потока. Вследствие этого для более точного изучения гемодинамики необходимо разработать более тонкие методы, позволяющие учитывать дополнительные факторы, часть из которых оценить довольно сложно [5, 15, 33].

20.2. Свойства стенок и изменения диаметра сосудов

Строение стенок сосудов

Все кровеносные сосуды *выстланы* изнутри *слоем эндотелия*, непосредственно прилегающим к просвету сосуда. Эндотелий обычно построен из одного слоя плоских клеток (около прекапиллярных сфинктеров и в области артериовенозных анастомозов имеется многослойный эпителий). Эндотелий образует гладкую внутреннюю поверхность сосуда; если эта поверхность не повреждена, она *препятствует свертыванию крови*.

Помимо эндотелия во всех сосудах, кроме истинных капилляров, имеются следующие образования: 1) *эластические волокна*; 2) *коллагеновые волокна*; 3) *гладкомышечные волокна*. Количество этих волокон в разных сосудах различно.

Эластические волокна, особенно волокна внутренней оболочки (*интимы*), образуют относительно густую сеть. Они легко могут быть растянуты в несколько раз. Эти волокна создают **эластическое напряжение**, противодействующее кровяному давлению, растягивающему сосуд. На создание такого напряжения не расходуется энергия биохимических процессов.

Коллагеновые волокна средней и наружной оболочек образуют сеть, оказывающую *растяжению* сосуда гораздо большее *сопротивление*, чем эластические волокна. Коллагеновые волокна относительно свободно располагаются в стенке сосуда и иногда образуют складки. В связи с этим они противодействуют давлению только тогда, когда сосуд растянут до определенной степени.

Веретенообразные *гладкомышечные клетки* (диаметром около 4,7 мкм, длиной около 20 мкм) соединены друг с другом и с эластическими и коллагеновыми волокнами. Главная функция гладкомышечных клеток состоит в создании активного напряжения сосудистой стенки (**сосудистого тонуса**) и в изменении величины просвета сосудов в соответствии с физиологическими потребностями. Гладкие мышцы кровеносных сосудов иннервируются волокнами вегетативной нервной системы.

Трансмуральное давление, диаметр сосудов и напряжение в стенке

Трансмуральное давление и диаметр сосудов. Трансмуральным давлением называют *разность давлений между внутренней* и *наружной* поверхностями стенки сосуда ($P_t = P_в - P_н$). Поскольку сосудистая стенка эластична, изменения трансмурального давления сопровождаются соответствующими изменениями диаметра и степени растяжения сосуда.

В большинстве органов внешнее давление (т.е. давление на сосуды со стороны окружающих тканей) невелико, поэтому трансмуральное давление фактически равно внутрисосудистому. Однако в некоторых особых случаях внутрисосудистое давление может оставаться постоянным, а трансмуральное – претерпевать значительные изменения из-за местных колебаний экстрамурального давления (это касается в особенности вен с их легко деформируемыми стенками). В таких ситуациях просвет сосудов меняется, и это влияет на их емкость и скорость кровотока.

Трансмуральное давление и напряжение в стенке сосуда. Растягивающее давление, действующее на стенки сосуда, создает в них противоположно направленное тангенциальное напряжение (T). Это напряжение зависит не только от трансмурального давления, но также от внутреннего радиуса ($r_в$) и толщины стенок (h). Напряжение, проинтегрированное для всей толщины стенки (T_h), можно рассчитать исходя из видоизмененного **уравнения Лапласа:**

$$T_h = P_t \cdot \frac{r_в}{h} \text{ (Н/м}^2\text{)}. \qquad (14)$$

На рис. 20.5 приведены все факторы, учитываемые в данном уравнении. Трансмуральное давление направлено таким образом, что, если бы сосуд был разделен на две половины продольным разрезом, эти половины расходились бы под действием силы, равной $F_{pt} = 2 \cdot r_в \cdot L \cdot P_t$. В норме эта сила уравновешена противодействующей силой, создающейся в стенках: $F_{th} = 2h \cdot L \cdot T_h$. Как тангенциальное напряжение в стенке, так и трансмуральное давление имеют размерность силы, отнесенной к единице

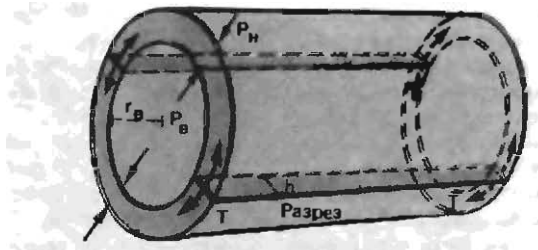


Рис. 20.5. Схема соотношения трансмурального давления и тангенциального напряжения в кровеносном сосуде цилиндрической формы. $P_в$ – внутрисосудистое давление; $P_н$ – давление снаружи сосуда; $r_в$ – внутренний радиус; h – толщина стенки; T – тангенциальное напряжение в стенке сосуда. Если бы в стенке сосуда был произведен продольный разрез, то края этого разреза разошлись бы под действием силы T

поверхности, и служат мерой напряжения, испытываемого структурами сосудистой стенки. При данном давлении это **напряжение** будет тем **больше**, чем больше радиус сосуда и **меньше толщина** его стенки.

В табл. 20.1 приведены значения напряжения в стенках различных сосудов. Эти значения рассчитаны для более простых, чем реальные, условий: 1) не учтены градиенты давлений (приняты средние давления для сосудов каждого типа с различным радиусом), 2) в некоторых случаях соотношение между внутренним радиусом и толщиной стенки широко варьирует. Из таблицы видно, что по мере удаления от аорты и крупных артерий к артериолам и более дистальным сосудам напряжение в стенке значительно снижается. Благодаря этой закономерности – *низкому напряжению* в стенке сосудов с *малым радиусом* – капилляры, состоящие всего из одного слоя клеток, не разрываются под действием растягивающей силы, обусловленной давлением крови. Мелкие сосуды обладают еще одной особенностью: когда в результате сокращения гладких мышц их радиус снижается, *напряжение* в их стенке, *будучи небольшим* уже в состоянии покоя, еще *сильнее уменьшается*. Это связано не только с уменьшением радиуса сосуда, но и с одновременным утолщением его стенки. В связи с этим неудивительно, что при любых физиологических значениях давления сокращение гладкой мускулатуры артериол легко приводит к уменьшению их диаметра.

Таблица 20.1. Значения трансмурального давления (P) и тангенциального напряжения (T) в различных сосудах [4, 6]

Сосуды	r(в), м	r/h	P, кПа	T, кПа
Аорта	$12 \cdot 10^{-3}$	8	13,3	106
Артерии	$0{,}5–3 \cdot 10^{-3}$	3–7	11,0	33–77
Артериолы	$10–100 \cdot 10^{-6}$	1–5	7,0	7–35
Капилляры	$3 \cdot 10^{-6}$	5–8	3,3	17–26
Венулы	$10–250 \cdot 10^{-6}$	7–10	1,6	11–16
Вены	$0{,}75–7{,}5 \cdot 10^{-3}$	7–10	1,3	9–13
Полые вены	$17 \cdot 10^{-3}$	10–15	1,0	10–15

Взаимосвязь между давлением в сосудах и их объемом

Упругие свойства сосудов. Пределы **растяжимости** сосудов зависят как от числа эластических и коллагеновых волокон, так и от соотношения между ними. Так, *артерии* какого-либо отдела большого круга кровообращения в *6–10 раз менее растяжимы*, чем *вены* этого же отдела. В малом же круге кровообращения артерии всего в два раза менее растяжимы, чем вены, которые обладают почти такими же свойствами, как в большом круге.

Коэффициент объемной упругости E′. Коэффициент объемной упругости E′ отражает упругие свойства полого образования (или изолированного отрезка сосуда). Этот коэффициент равен отношению прироста давления (ΔP) к приросту объема (ΔV):

$$E' = \frac{\Delta P}{\Delta V} \ (\text{Па} \cdot \text{мл}^{-1}). \qquad (15)$$

Если упругий материал *легко* растяжим, то его E′ *мал*, и наоборот.

О податливости сосуда можно также судить по такой величине, как

$$\textbf{Растяжимость} = \frac{\Delta V}{\Delta P}. \qquad (16)$$

Общая растяжимость системы из полых упругих элементов равна *сумме* растяжимостей этих элементов.

Соотношение между давлением и объемом как в отдельных сосудах или их частях, так и в кровеносной системе в целом можно представить в виде *кривых давление–объем* (см. рис. 20.12).

Модуль объемной упругости K отражает упругость, отнесенную к единице объема (т.е. прирост давления, необходимый для относительного изменения объема):

$$K = \frac{\Delta P}{\Delta V} \cdot V = E' \cdot V \ (\text{Па}). \qquad (17)$$

Модуль объемной упругости связан с плотностью крови ρ и скоростью распространения пульсовой волны c (в см/с) следующей зависимостью:

$$K = \rho \cdot c^2, \quad \text{или} \quad c = \sqrt{\frac{K}{\rho}}. \qquad (18)$$

Эта зависимость дает возможность судить об упругих свойствах артерий при помощи относительно простого способа – измерения скорости распространения пульсовой волны.

Сосудистый тонус. Во многих сосудах имеется некоторое количество гладкомышечных клеток, которые периодически *спонтанно деполяризуются* (см. разд. 4.5); эти клетки играют роль «пейсмекеров» и возбуждают соседние клетки (см. с. 85). Их сокращения не зависят от иннервации сосуда и наблюдаются даже после денервации сосудов. Благодаря этому явлению стенки сосудов даже в покое находятся в состоянии напряжения, или так называемого **миогенного базального тонуса** (см. рис. 20.25 и 20.26).

Напряжение большинства сосудов в покое обусловлено не только базальным тонусом, но *также сокращением* гладкомышечных клеток под влиянием *сосудосуживающих импульсов*, поступающих по вегетативным нервным волокнам. Это суммарное напряжение сосудов называется **тонусом покоя** (см. рис. 20.25).

Релаксация напряжения. Если внезапно *увеличить объем* изолированного участка сосуда, то давление в нем сначала резко повысится, а затем будет *постепенно снижаться* при том же объеме. Через несколько минут давление может стать лишь немногим больше, чем до увеличения объема (рис. 20.6). Это медленное снижение давления связано с тем, что после первоначального растяжения эластических волокон развивается как бы приспособление тонуса гладких мышц к увеличенному растяжению. Этот процесс называется *релаксацией напряжения*. Возможно, такое **вязкоэластичное** поведение сосудистой стенки обусловлено перестройкой актомиозиновых мостиков в растянутых мышечных волокнах, в результате которой миофиламенты медленно скользят относительно друг друга, что и приводит к уменьшению напряжения.

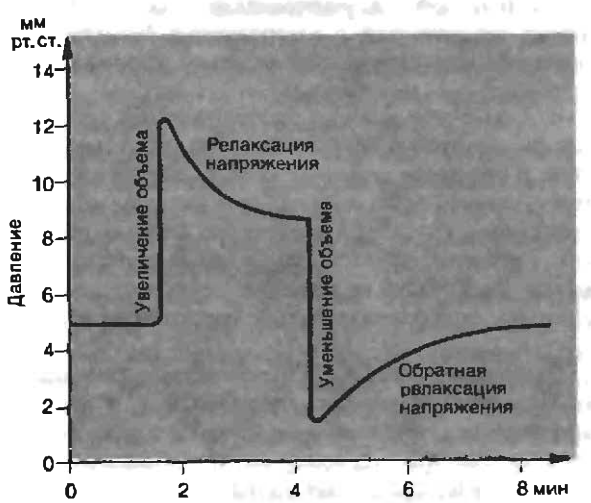


Рис. 20.6. Кривая изменения давления при ступенчатом изменении объема в изолированном участке вены (по Гайтону [8] с изменениями)

При внезапном *снижении объема* в сосуде происходят обратные процессы (рис. 20.6). Напряжение в гладкомышечных волокнах сначала резко снижается, а в последующие минуты постепенно повышается; вместе с напряжением возрастает и внутрисосудистое давление. Это так называемая *обратная релаксация напряжения*.

Все эти явления гораздо более выражены в венах, чем в артериях. Благодаря этому, а также вследствие большой емкости вены могут задерживать и выбрасывать значительный объем крови без длительных изменений внутрисосудистого давления. Возможно, релаксация напряжения и обратная релаксация служат важными механизмами поддержания *давления наполнения* кровеносной системы (см. с. 508) *в соответствии* с различными физиологическими *потребностями* организма (см. с. 547).

Соотношение между давлением и скоростью кровотока в сосудах разного типа

Пассивное растяжение. Благодаря эластичности сосудов изменения давления влияют на объемную скорость кровотока не только непосредственно, но также *косвенно* – путем изменений просвета сосуда.

Вследствие этого в некоторых сосудах объемная скорость кровотока в *большей степени зависит* от давления, чем в жестких трубках. Для таких сосудов наклон кривых кровоток–давление непрерывно увеличивается. Классическим примером сосудов, пассивно растягивающихся при изменениях давления, служат **сосуды легких** (рис. 20.7).

Ауторегуляция сосудистого тонуса. В некоторых сосудах, напротив, при увеличении давления *прирост объемной скорости* кровотока постепенно *уменьшается*, что сопровождается уменьшением наклона кривой объемная скорость–давление (рис. 20.7). Это явление обусловлено *ауторегуляторными* реакциями гладких мышц на механические воздействия (**эффект Бейлиса**): при растяжении гладкие мышцы сокращаются. Чем выше внутрисосудистое давление, тем сильнее сокращаются гладкие мышцы; в результате при увеличении давления объемная скорость кровотока либо не изменяется, либо возрастает незначительно. Этот механизм способствует *стабилизации* кровоснабжения органа. В некоторых органах объемная скорость не изменяется при колебаниях давления от 120 до 200 мм рт.ст. Классическим примером таких сосудов служат **сосуды почек**. Эта миогенная ауторегуляция *не зависит* от вегетативных влияний, поэтому она сохраняется даже после перерезки сосудодвигательных нервов [9, 32].

Соотношение между давлением и объемной скоростью кровотока можно *приблизительно* описать при

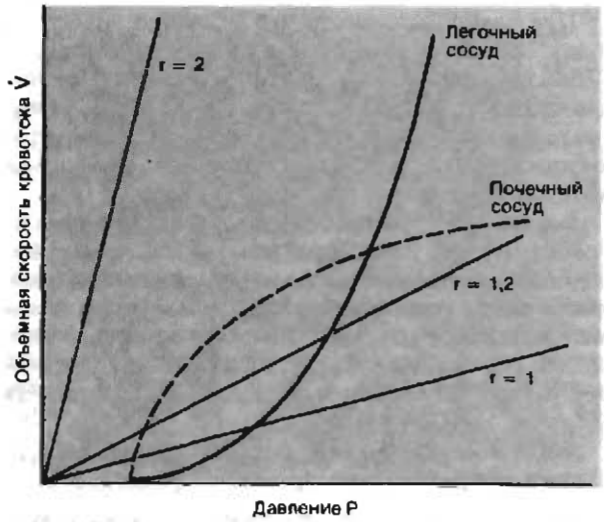


Рис. 20.7. Кривые кровоток–давление для различных типов сосудов. При повышении давления в сосуде он либо пассивно растягивается (легочный сосуд), либо сокращается в результате ауторегуляторных реакций (почечный сосуд). Следовательно, в сосудах типа легочных повышение давления приводит к большему увеличению кровотока, чем в жестких трубках, а в сосудах типа почечных – к меньшему. Если давление падает ниже некоего критического уровня (критического давления закрытия), кровоток в сосудах прекращается. В жестких же трубках (черные кривые) кровоток прямо пропорционален давлению, причем при увеличении радиуса трубки от 1 до 1,2 и 2 коэффициент пропорциональности возрастает соответственно в 2 и 16 раз

помощи степенной функции, аналогичной уравнению Ома, в котором ΔP возводится в степени, не равные 1. Для сосудов типа легочных показатели степени больше 1, а для сосудов типа почечных – меньше 1. При этом на форму и расположение кривой давление–кровоток влияет тонус сосудистых мышц, зависящий от нервных и метаболических факторов, химического состава крови и т. д. (см. с. 526).

Критическое давление закрытия. Кривые давление–кровоток часто пересекают горизонтальную ось не в области нуля, а в точке, соответствующей некой положительной величине – так называемому *критическому давлению закрытия* (см. рис. 20.7). При перфузии сосуда кровью это давление *составляет около 20 мм рт. ст.*, а при высоком сосудистом тонусе оно может достигать 60 мм рт. ст. В отсутствие тонуса критическое давление закрытия может снижаться до 1 мм рт. ст.

Считается, что спадение сосуда при критическом давлении характерно для артериол. Это связано с тем, что по мере снижения их радиуса, наступающего в результате уменьшения давления (см. с. 503), растягивающая сила убывает быстрее, чем она уменьшалась бы только в соответствии со снижением давления. Кроме того, к остановке кровотока может приводить *увеличение вязкости* крови, наблюдающееся при низких скоростях кровотока (см. с. 501). В тех участках сосудистой системы, где наружное давление достаточно велико по сравнению с внутрисосудистым, кровоток может прекращаться даже при наличии артериовенозного градиента давления. Это может быть обусловлено либо спадением сосудов (легочные сосуды, вены), либо их сдавлением (коронарные сосуды при систоле). В условиях значительного критического давления при снижении чрезмерно высокого кровяного давления до нормы кровообращение в той или иной сосудистой области может прекратиться. Таким образом, для определения *эффективной* артериовенозной разницы давлений в сосудистой системе из полученной при измерении величины следует вычитать критическое давление закрытия.

20.3. Функциональная организация сосудистой системы

Функциональные группы сосудов

Все сосуды в зависимости от выполняемой ими функции можно подразделить на шесть групп: 1) *амортизирующие сосуды* (сосуды эластического типа); 2) *резистивные сосуды*; 3) *сосуды-сфинктеры*; 4) *обменные сосуды*; 5) *емкостные сосуды*; 6) *шунтирующие сосуды* [10].

Амортизирующие сосуды. К этим сосудам относятся артерии эластического типа с относительно большим содержанием эластических волокон, такие, как аорта, легочная артерия и прилегающие к ним участки больших артерий. Выраженные эластические свойства таких сосудов, в частности **аорты**, обусловливают амортизирующий эффект, или так называемый *Windkessel-эффект* (Windkessel по-немецки означает «компрессионная камера»). Этот эффект заключается в амортизации (сглаживании) периодических систолических волн кровотока (см. с. 513).

В более *дистально* расположенных *артериях* больше гладкомышечных волокон, поэтому их относят к артериям *мышечного типа*. Артерии одного типа плавно переходят в сосуды другого типа. Очевидно, в крупных артериях гладкие мышцы влияют главным образом на эластические свойства сосуда, фактически не изменяя его просвет и, следовательно, гидродинамическое сопротивление.

Резистивные сосуды. К резистивным сосудам относят *концевые артерии, артериолы* и в меньшей степени *капилляры* и *венулы*. Именно концевые артерии и артериолы, т. е. *прекапиллярные* сосуды, имеющие относительно малый просвет и толстые стенки с развитой гладкой мускулатурой, оказывают *наибольшее сопротивление* кровотоку. Изменения степени сокращения мышечных волокон этих сосудов

приводят к отчетливым изменениям их диаметра и, следовательно, общей *площади поперечного сечения* (особенно когда речь идет о многочисленных артериолах). Если учесть, что гидродинамическое сопротивление в значительной степени зависит от площади поперечного сечения (см. с. 499), то неудивительно, что именно сокращения гладких мышц прекапиллярных сосудов служат основным механизмом *регуляции объемной скорости* кровотока в различных сосудистых областях, а также *распределения* сердечного выброса (системного дебита крови) по разным органам [2, 6, 10, 13, 39, 46].

Сопротивление *посткапиллярного* русла зависит от состояния венул и вен. Соотношение между прекапиллярным и посткапиллярным сопротивлением имеет большое значение для *гидростатического* давления в капиллярах и, следовательно, для *фильтрации* и *реабсорбции* (см. с. 523).

Сосуды-сфинктеры. От сужения или расширения сфинктеров – последних отделов прекапиллярных артериол – зависит *число* функционирующих капилляров, т. е. **площадь обменной поверхности** капилляров (см. рис. 20.21).

Обменные сосуды. К этим сосудам относятся *капилляры*. Именно в них происходят такие важнейшие процессы, как **диффузия** и **фильтрация**. Капилляры *не способны к сокращениям*; диаметр их изменяется пассивно вслед за колебаниями давления в пре- и посткапиллярных резистивных сосудах и сосудах-сфинктерах. Диффузия и фильтрация происходят также в венулах, которые следует поэтому относить к обменным сосудам.

Емкостные сосуды. Емкостные сосуды – это главным образом *вены*. Благодаря своей высокой растяжимости вены способны вмещать или выбрасывать большие объемы крови без существенного влияния на другие параметры кровотока. В связи с этим они могут играть роль **резервуаров крови**.

Некоторые вены при низком внутрисосудистом давлении уплощены (т. е. имеют овальный просвет) и поэтому могут вмещать некоторый дополнительный объем, не растягиваясь, а лишь приобретая более цилиндрическую форму.

Некоторые вены отличаются особенно высокой емкостью как резервуары крови, что связано с их анатомическим строением. К таким венам относятся прежде всего 1) *вены печени*; 2) *крупные вены чревной области*; 3) *вены подсосочкового сплетения кожи*. Вместе эти вены могут удерживать более 1000 мл крови, которая выбрасывается при необходимости. Кратковременное депонирование и выброс достаточно больших количеств крови могут осуществляться также *легочными венами*, соединенными с системным кровообращением параллельно. При этом изменяется венозный возврат к правому сердцу и/или выброс левого сердца (см. с. 545).

У человека в отличие от животных *нет истинного депо*, в котором кровь могла бы задерживаться в специальных образованиях и по мере необходимости выбрасываться (примером такого депо может служить селезенка собаки).

В замкнутой сосудистой системе изменения емкости какого-либо отдела обязательно сопровождаются **перераспределением объема крови**. Поэтому изменения емкости вен, наступающие при сокращениях гладких мышц, влияют на распределение крови во всей кровеносной системе и тем самым прямо или косвенно на общую функцию кровообращения.

Шунтирующие сосуды – это **артериовенозные анастомозы**, присутствующие в некоторых тканях. Когда эти сосуды открыты, кровоток через капилляры либо уменьшается, либо полностью прекращается (см. рис. 20.21).

Сопротивление в кровеносной системе

Сопротивление в различных отделах сосудистой системы. Сопротивление в аорте, больших артериях и относительно длинных артериальных ответвлениях составляет лишь около 19% общего сосудистого сопротивления (рис. 20.8). На долю же конечных артерий и артериол приходится почти 50% этого сопротивления. Таким образом, почти половина периферического сопротивления создается сосудами длиной всего около нескольких миллиметров. Это колоссальное сопротивление связано с тем, что диаметр концевых артерий и артериол относительно мал, и это уменьшение просвета не компенсируется полностью ростом числа параллельных сосудов. Сопротивление в капиллярах также достаточно велико – около 25% общего сопротивления. В венозном русле наибольшее сопротивление приходится на долю венул (4%); вклад всех остальных сосудов составляет лишь 3%.

Общее периферическое сопротивление. Под общим периферическим сопротивлением (ОПС) понимают суммарное сопротивление всех сосудов большого круга кровообращения, т. е. *общее сопротивление всех параллельных сосудистых областей*. Если градиент давления ΔP равен около 100 мм рт. ст., а объемная скорость кровотока $\dot{V}$ примерно 95 мл/с, то величина ОПС составляет около 140 $Па \cdot мл \cdot с^{-1}$ (табл. 20.2). *Давление крови* в каждый момент времени определяется общим периферическим сопротивлением и *общей объемной скоростью* кровотока (т. е. сердечным выбросом).

В сосудах легких при ΔP около 8 мм рт. ст. и $\dot{V} = 95$ мл/с ОПС составляет примерно 11 $Па \cdot мл \cdot с^{-1}$.

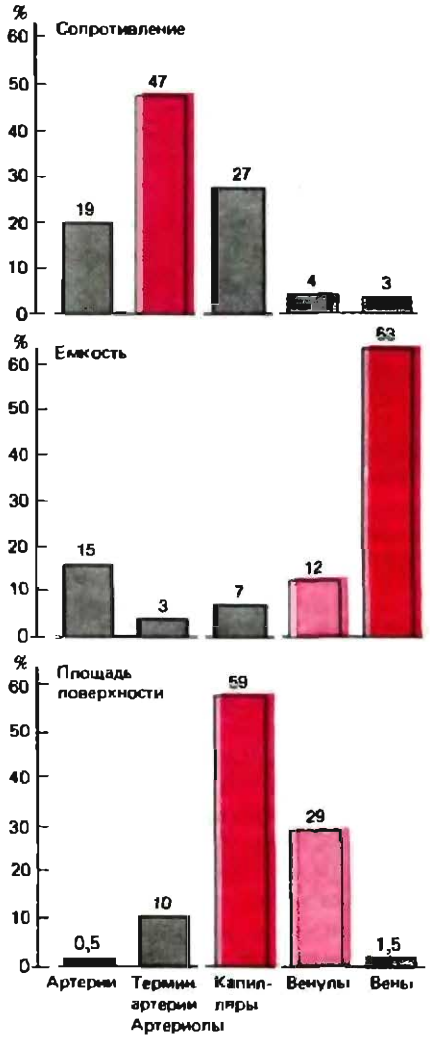


Рис. 20.8. Процентное соотношение значений гидродинамического сопротивления, емкости и площади поверхности в различных отделах системного кровообращения. На долю артериальных резистивных сосудов приходится примерно 50% общего сопротивления; около 75% всей емкости сосредоточено в венозных емкостных сосудах; приблизительно 90% общей поверхности сосудистого русла приходится на капилляры и венулы (обменные сосуды). Подробнее см. в тексте (по Mall, Schleier, Green)

Поскольку сопротивление в сосудах разных органов различно (табл. 20.2), каждый орган получает разную долю от общего сердечного выброса. *Приспособительные изменения кровоснабжения* органов в соответствии с их потребностями осуществляются как путем *изменения сердечного выброса*, так и посредством *изменения сопротивления* различных сосудистых сетей, параллельных друг другу. Последний механизм обеспечивают процессы, описанные в разд. 20.8.

Таблица 20.2. Сопротивление (R) и кровоток (в процентах от общего сердечного выброса, % СВ) в сосудах различных органов человека

	% СВ	$\dot{V}$, мл/мин	$\dot{V}$, мл/с	R, $Па \cdot мл^{-1} \cdot с$
Головной мозг	13	750	13	1025
Коронарные сосуды	4	250	4	3330
Мышцы	21	1200	20	670
Чревная область	24	1400	23	580
Почки	19	1110	18	740
Кожа	9	500	8	1670
Прочие органы	10	600	10	1330
Системное кровообращение	100	~5800	~96	~140
Легочное кровообращение	100	~5800	~96	~11

Объем крови в кровеносной системе

Общий объем крови. Общий внутрисосудистый объем крови – это важный параметр, определяющий *давление наполнения* сердца во время диастолы и, следовательно, *ударный объем*.

Объем крови у мужчин составляет 77 мл/кг массы, а у женщин – 65 мл/кг (10%). Эта разница связана главным образом с тем, что у женщин больше жировой ткани. Таким образом, у мужчин **общий объем крови** равен в среднем около 5,4 л, а у женщин – около 4,5 л.

Величина общего объема крови может претерпевать значительные и *длительные отклонения* в зависимости от степени *тренированности, климатических* и *гормональных факторов*. Так, у некоторых спортсменов объем крови может превышать 7000 мл, а после длительного периода постельного режима он может становиться ниже нормы. Объем крови увеличивается при варикозном расширении вен тяжелой степени. *Кратковременные изменения* объема крови наблюдаются при переходе в вертикальное положение и при мышечной нагрузке.

Распределение общего объема крови. У взрослого человека примерно 84% всей крови содержится в *большом круге* кровообращения; остальные 16% находятся в *малом круге* (около 9%) и в сердце (около 7%) (табл. 20.3).

В *артериях* большого круга человека содержится около 18% общего объема крови и примерно 3% от этого количества – в артериолах (рис. 20.8). Отсюда ясно, что даже при максимальном сужении или расширении резистивных сосудов общий объем крови в остальных отделах кровеносной системы практически не меняется.

Несмотря на огромную общую площадь поперечного сечения *капилляров*, в них также содержится лишь относительно небольшая часть общего объема крови (около 6%). Это связано с тем, что капилляры очень коротки.

Большой объем крови, содержащийся в *венах*

Таблица 20.3. Среднестатистические данные, характеризующие распределение крови в сердечно-сосудистой системе человека (возраст 40 лет, масса 75 кг, площадь поверхности тела 1,85 м^2) [20]

Отдел сердечно-сосудистой системы	Объем			
	мл		%	общий %
Сердце (в диастоле)	360		7,2	7,7
Легочное кровообращение				
Артерии	130	440	2,6	8,8
Капилляры	110		2,2	
Вены	200		4,0	
Системное кровообращение				
Аорта и крупные артерии	300	4200	6,0 (14)	84,0
Мелкие артерии	400		8,0	
Капилляры	300		6,0	
Мелкие вены	2300		46,0 (64)	
Крупные вены	900		18,0	
	5000			100,0

(около 76% всей крови в отдельных сосудистых сетях и примерно 64% общего объема), отражает их *роль как резервуара крови.*

Таким образом, для *резистивных сосудов* характерно не только высокое гидродинамическое сопротивление, но и малая емкость, а *емкостным сосудам*, напротив, присущи низкое сопротивление и большая емкость. Малые артерии и вены (с диаметром около 0,5–2,0 мм) занимают особое, промежуточное положение: при их растяжении существенно изменяется как емкость, так и сопротивление.

Объем крови и среднее давление наполнения. Среднее давление наполнения, или *статическое давление крови*, отражает *наполнение кровеносного русла.* Оно соответствует тому давлению, которое регистрируется в большинстве отделов *всей* сердечно-сосудистой системы, когда сердце не работает и все существующие градиенты давления уравновешены. Среднее давление наполнения равно примерно 6 мм рт. ст. На него влияют как изменения общего объема крови, так и изменения емкости сосудов, связанные с различной степенью сокращения гладких мышц. Среднее давление наполнения – это важный фактор, определяющий отток крови из вен к правому предсердию; таким образом, оно косвенно влияет на выброс левого сердца.

В условиях естественного кровообращения часть крови при каждом сокращении сердца *перекачивается из венозного отдела в артериальный.* При этом давление в сосудах изменяется в зависимости от их емкости и растяжимости: в венах оно лишь *незначительно снижается*, а в артериях довольно существенно *повышается* (рис. 20.10). Это связано с тем, что эффективная растяжимость артерий намного меньше. Таким образом, устанавливается динамическое равновесие, при котором объем крови в том или ином отделе кровеносного русла определяется внутрисосудистым давлением, зависящим в свою очередь от растяжимости сосудов.

20.4. Артериальный отдел большого круга кровообращения

Особенностями, которые мы только что разобрали, а также геометрией сосудистой системы определяются **гемодинамические свойства** различных отделов кровеносного русла [4, 5, 15, 19, 20, 24, 33]. Об этих свойствах и пойдет речь ниже.

Кровоток в артериях

Пульсовые колебания кровотока. При сокращении сердца кровь поступает из левого желудочка в восходящую аорту только во время *периода изгнания.* В ходе так называемых *пульсовых колебаний* скорость кровотока меняется следующим образом: сначала, после открытия аортальных клапанов, она резко возрастает, достигая максимума примерно

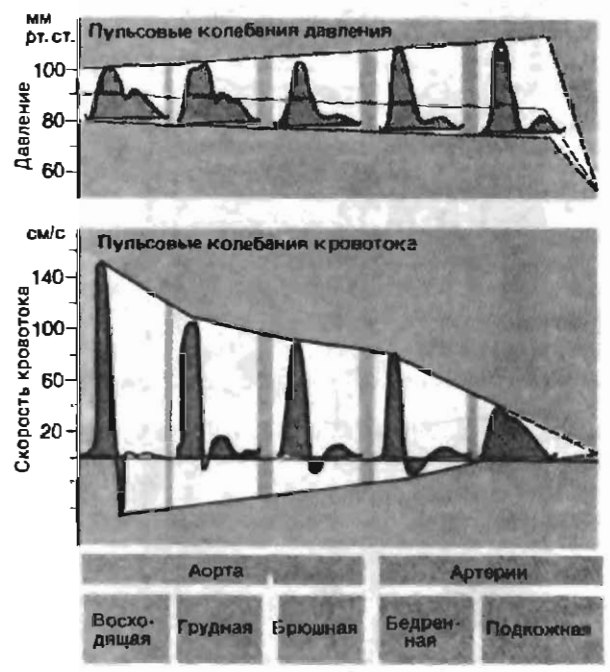


Рис. 20.9. Изменения пульсовых колебаний давления и кровотока в аорте и артериях ног. Следует отметить, что по мере удаления от сердца появляется антероградный кровоток во время диастолы и повышается систолическое давление (по Макдональду [15])

к концу первой трети периода изгнания; затем, к моменту окончания этого периода, она падает до нуля (рис. 20.9). От начала *периода расслабления* и до закрытия аортальных клапанов наблюдается кратковременный обратный ток крови в левый желудочек. Во время диастолы, до начала следующего периода изгнания, кровь в восходящей аорте обычно не движется.

У человека в состоянии покоя *максимальная скорость* кровотока в аорте (при длительности периода изгнания 0,25 с и величине ударного объема 70–90 мл) значительно превосходит 100 см/с; *средняя же скорость в течение всего периода изгнания* составляет около *70 см/с*. Во время большей части периода изгнания число Рейнольдса превосходит критическое значение, и кровоток в аорте носит *турбулентный характер* (о методах измерения кровотока см. с. 560).

По мере удаления от сердца *амплитуда* волны кровотока в аорте и крупных артериях *постепенно снижается* (в отличие от амплитуды волны давления). В то же время в грудной аорте и периферических артериях во время *диастолы* наблюдается антероградный кровоток (рис. 20.9). Кратковременный обратный кровоток в начале периода расслабления в покое можно зарегистрировать даже в бедренной (или плечевой) артерии. Однако при увеличении сердечного выброса возрастает и скорость кровотока, и в конечном счете кривая записи пульса перестает пересекать нулевую линию.

В области *концевых разветвлений артерий* и *артериол* пульсирующий кровоток постепенно сменяется *непрерывным*. Однако при максимальном расширении сосудов небольшие колебания кровотока наблюдаются даже в капиллярах и мелких венах.

Скорость кровотока и площадь поперечного сечения сосудов. Поскольку кровоток, особенно в аорте и крупных артериях, носит пульсирующий характер, *средняя скорость тока крови* в этих сосудах значительно ниже, чем скорость во время систолы. Ее можно вычислить по формуле $\bar{v} = \dot{V}/(\pi \cdot r^2)$. В покое при сердечном выбросе, равном 96 мл/с, **средняя линейная скорость кровотока** в аорте радиусом 12–13 мм колеблется соответственно от 21,2 до 18,1 см/с (т. е. в среднем около 20 см/с; см. рис. 20.10 и табл. 20.4). При увеличении сердечного выброса средняя линейная скорость кровотока может превышать 100 см/с.

В связи с тем что средняя скорость кровотока обратно пропорциональна поперечному сечению сосудов, она **значительно ниже** в периферических артериях, особенно в концевых артериях и артериолах. *Медленнее всего* кровь течет *в капиллярах*: линейная скорость кровотока в них составляет 0,03 см/с (см. рис. 20.10 и табл. 20.4). *Время прохождения* крови через капилляр средней длины (около 750 мкм) составляет примерно 2,5 с.

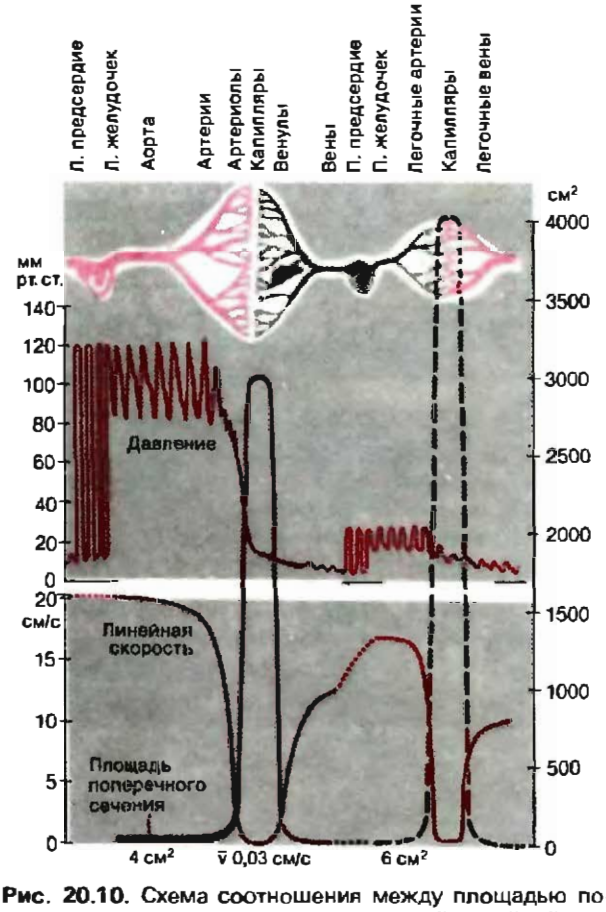


Рис. 20.10. Схема соотношения между площадью поперечного сечения, давлением и средней линейной скоростью кровотока в различных отделах сердечно-сосудистой системы

Давление в артериальном русле

Пульсовые колебания давления. Масса крови обладает инерцией, поэтому ускорение под действием ударного объема, выбрасываемого в аорту за период изгнания, получает не весь столб жидкости в сосудах сразу. Вначале ток крови ускоряется только в проксимальном сегменте восходящей аорты. В этом сегменте наблюдается кратковременное *повышение давления*, или так называемое *пульсовое колебание давления* (рис. 20.9). При этом давление сначала возрастает столь же быстро, как и кровоток, а затем скорость его нарастания снижается. В связи с этим пик пульсового колебания давления наступает позже, чем пик пульсового колебания кровотока.

В дальнейшем давление начинает падать, однако *конечносистолическое давление* (давление в конце систолы) все же остается значительно большим, чем

Таблица 20.4. Средние значения линейной скорости кровотока и давления в системном кровообращении у человека

	Диаметр, мм	Средняя скорость, см/с	Среднее давление, мм рт. ст.
Аорта	20–25	20	100
Мелкие артерии		10–15	95
Мельчайшие артерии		2	70–80
Артериолы	0,06–0,02	0,2–0,3	35–70
Капилляры			
артериальный конец	0,006	0,03	30–35
средний участок			20–25
венозный конец			15–20
Мельчайшие вены		0,5–1,0	10–15
Мелкие и средние вены		1–5	
Крупные вены	5–15	5–15	10 или
Полые вены	30–35	10–16	меньше

давление в начале периода изгнания. В конце систолы наблюдается кратковременный быстрый спад давления (на кривой – так называемая **инцизура**). Он обусловлен расслаблением левого желудочка и обратным током крови, прекращающимся только после захлопывания полулунных клапанов (рис. 20.11). Во время диастолы давление снижается в основном равномерно, однако в отличие от скорости кровотока оно *не падает до нуля*. Это связано с *«выпрямляющим»* эффектом аортальных клапанов, *эластическими* свойствами артерий и достаточно высоким *периферическим сопротивлением*. К началу очередной систолы давление остается относительно высоким (рис. 20.9 и 20.11).

Систолическое, диастолическое и среднее давление. Пик кривой давления, регистрируемый во время систолы, называется систолическим артериальным давлением (P_c), а минимальное значение давления в диастоле – диастолическим ($P_д$) (рис. 20.11). Амплитуда колебания давления ($P_c - P_д$) называется *пульсовым давлением*. *Среднее артериальное давление* ($P_{ср}$), которое составляет движущую силу кровотока, – это *давление, усредненное по времени* сердечного цикла. Его вычисляют путем интегрирования кривой пульсового колебания давления во времени. Для *центральных* артерий его можно с достаточной степенью точности считать равным среднему арифметическому P_c и $P_д$, т. е. сумме диастолического давления и половины пульсового давления ($P_{ср} = P_д + (P_c - P_д)/2$); для *периферических артерий* более точна формула $P_{ср} = P_д + (P_c - P_д)/3$, т. е. среднее давление в них равно сумме диастолического давления и одной трети пульсового давления (методы измерения давления описаны в разд. 20.13).

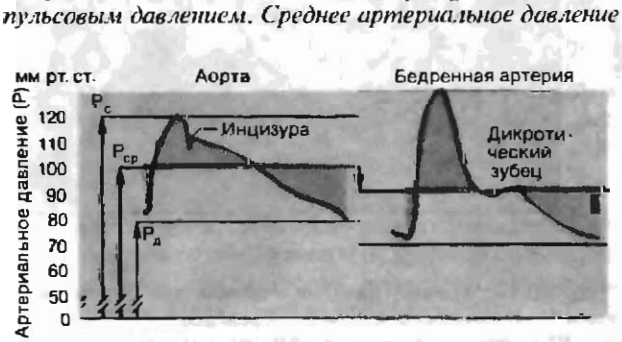


Рис. 20.11. Определение среднего артериального давления в аорте (слева) и периферической артерии (справа). P_c – систолическое давление; $P_{ср}$ – среднее давление; $P_д$ – диастолическое давление. Площади закрашенных участков с обеих сторон от уровня среднего давления равны друг другу (подробнее см. в тексте)

У человека в молодом возрасте **систолическое давление** в восходящей аорте равно примерно **120 мм рт. ст.**, а **диастолическое** – около **80 мм рт. ст.** Таким образом, **среднее артериальное давление** в восходящей аорте равно приблизительно **100 мм рт. ст.** В прилежащих отделах аорты и в больших артериях среднее давление незначительно снижается, и в артериях диаметром 3 мм оно составляет 95 мм рт. ст. (табл. 20.4). Однако форма и амплитуда пульсовой волны по мере удаления от сердца существенно изменяются. Систолическое давление постепенно растет и в бедренной артерии становится на 20 мм рт. ст., а в тыльной артерии стопы – на 40 мм рт. ст. больше, чем в восходящей аорте (рис. 20.9 и 20.11). Напротив, диастолическое давление несколько снижается. В результате пульсовое давление значительно возрастает. Во избежание ошибок все эти явления следует учитывать при измерениях давления в различных областях артериального русла.

В *концевых разветвлениях* артерий и в *артериолах* давление резко падает на протяжении нескольких миллиметров сосудистой сети, достигая 30–35 мм рт. ст. в конце артериол (рис. 20.10 и табл. 20.4). Это связано с высоким гидродинамическим сопротивлением данных сосудов. Одновре-

менно значительно снижаются или исчезают пульсовые колебания давления.

Изменения кривых, описывающих пульсовые колебания давления и кровотока, в значительной степени обусловлены различиями в эластических свойствах разных артерий. К этим различиям мы и перейдем в следующем разделе.

Влияние эластических свойств сосудов на гемодинамику

Пульсовые колебания объема. Повышение давления во время систолы сопровождается растяжением эластических стенок сосудов. В результате их поперечное сечение изменяется. Эти изменения, тесно связанные с изменениями давления, называют *пульсовыми колебаниями поперечного сечения* или *объема*.

Функция компрессионной камеры. При растяжении сосудов *кинетическая энергия движения* крови преобразуется в *потенциальную энергию деформации*. Одновременно с этим часть выброшенного в аорту ударного объема заполняет растянутые сегменты. Когда давление снижается, стенки сосудов под действием эластических сил возвращаются в исходное положение, *«выталкивая»* из сосуда кровь. При этом потенциальная энергия снова переходит в кинетическую, и кровь продвигается по направлению наименьшего гидродинамического сопротивления, т. е. к «дренажным сосудам» артериального русла – капиллярам (рис. 20.13). Благодаря этому эффекту, наблюдающемуся преимущественно в эластических сосудах (аорте и артериях эластического типа), кровоток из пульсирующего (в восходящей аорте) превращается в *непрерывный*, хотя и не равномерный (в периферических артериях). В связи с этим эластические сосуды называют *«компрессионной камерой»* кровеносного русла: их функция сходна с деятельностью воздушных камер, влияющих аналогичным образом на скорость течения и давление жидкости, передвигающейся по системе труб под действием поршней.

В системе *жестких трубок* давление в систоле было бы значительно больше, а в диастоле в связи с инерцией ускоренной крови наблюдалось бы отрицательное давление и прекращение кровотока. В этих условиях количество крови с нулевой исходной скоростью, которое сердцу приходилось бы ускорять при каждой систоле, было бы равно не ударному объему, а общему объему крови в системе трубок. Кроме того, для сообщения крови той же объемной скорости пришлось бы развивать большую скорость кровотока в систоле, для чего потребовалось бы еще большее систолическое давление. В результате были бы увеличены как масса ускоряемой крови, так и скорость кровотока, что создало бы существенно повышенную нагрузку на сердце.

Кривые давление–объем. Кривые давление–объем, приведенные на рис. 20.12, отражают эластические свойства амортизирующих сосудов у людей различного возраста. Экспоненциальный характер кривых свидетельствует о том, что *при увеличении давления растяжимость снижается*. Пока организм растет, растяжимость в результате изменений объема (увеличения длины и диаметра сосудов) повышается; иными словами, амортизирующие сосуды становятся более *податливыми* в связи с тем, что в соответствии с законом Лапласа при увеличении растяжимой поверхности давление, необходимое для создания определенного напряжения в стенке сосуда, уменьшается. В более зрелом возрасте объем аорты продолжает возрастать, однако ее растяжимость, а следовательно, и емкость временного депо – «компрессионной камеры» – снижаются вследствие анатомических причин. В результате амортизирующие сосуды становятся *менее податливыми*. С возрастом артериальное давление повышается и смещается в область более крутого наклона кривых давление–объем, что также способствует снижению растяжимости «компрессионной камеры».

Возрастные изменения кривых давление–объем связаны, возможно, с пассивным растяжением сосудов под действием постоянного давления со сторо-

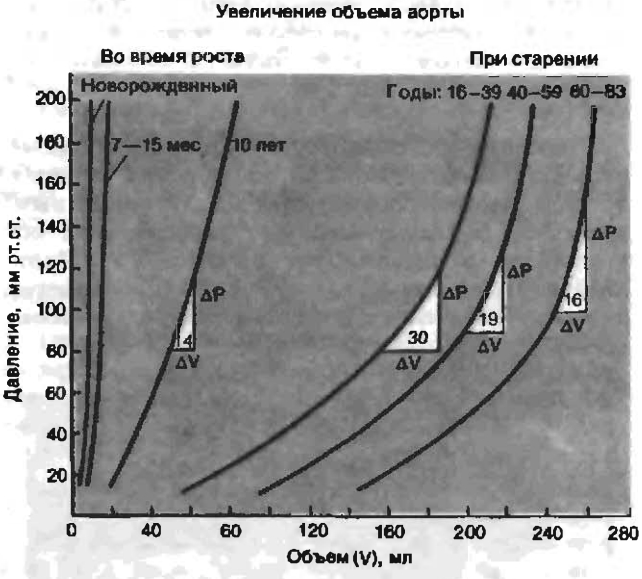


Рис. 20.12. Кривые давление–объем для аорты человека. По мере роста человека объем аорты увеличивается. В молодом возрасте (16–39 лет) растяжимость аорты максимальна. В дальнейшем аорта расширяется, а ее растяжимость снижается. На кривых, соответствующих некоторым возрастным группам, указаны изменения объема (ΔV), сопровождающие нормальные пульсовые колебания давления (ΔP). Подробнее см. в тексте (по Simon, Meyer; цит. по Гаузру [7])

ны крови и со снижением эластичности ткани. Если давление патологически повышено, то все эти явления выражены сильнее. На рис. 20.12 изображены *изменения объема* изолированной аорты у людей разных возрастных групп, связанные с пульсовыми колебаниями давления. В норме эти изменения в молодом возрасте равны 30 мл, что соответствует E', равному 177 Па/мл.

Если, чрезвычайно упростив истинное положение вещей, допустить, что во всех отделах артериальной системы конечносистолическое давление одинаково и на 40 мм рт. ст. превосходит диастолическое давление, то в конце систолы *в аорте должно накапливаться* 30 мл крови. Объем всех остальных артерий, согласно подсчетам, при растяжении увеличивается лишь на 1/3 по сравнению с увеличением объема аорты; таким образом, в них может накапливаться еще 10 мл. Следовательно, во всем артериальном русле в конце систолы собирается около 40 мл крови. Если ударный объем составляет около 80 мл, то 50% сердечного выброса оттекает в *периферические резистивные сосуды* во время систолы, остальные 50% – во время диастолы, когда растянутые стенки артерий возвращаются к исходному состоянию, а кровяное давление – к исходному уровню.

Из этого следует, что для «компрессионной камеры» в целом справедливо уравнение

$$E' = \frac{40 \text{ мм рт. ст.}}{(30 + 10) \text{ мл}} = 133 \text{ Па/мл.}$$

Таким образом, *при изменении общего объема* артериального русла *на 1 мл давление* в нем *изменяется на 1 мм рт. ст.*

Распространение пульсовой волны. Пульсовые колебания кровотока, давления и объема распространяются по сосудистой системе в виде пульсовой волны, обладающей определенной скоростью (рис. 20.13). Процессы, которые мы в предыдущих разделах для простоты рассматривали как ряд последовательных стадий, на самом деле *плавно* переходят один в другой: перемещение крови в «компрессионную камеру» и ее обратный выброс, т. е. движение крови по сосудам, происходят в соседних сосудистых участках одновременно.

Скорость распространения пульсовой волны. Скорость распространения пульсовой волны по сосудам гораздо *выше, чем скорость кровотока.* Пульсовая волна распространяется до артериол стопы за 0,2 с, тогда как частицы выброшенной сердцем крови за это время достигают только нисходящей аорты (при скорости кровотока **во время систолы** около 70 см/с).

Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в значительной степени зависит от растяжимости сосудов и от отношения толщины их стенки к радиусу. Чем ригиднее или толще сосуд и чем меньше его радиус, тем быстрее распространяется по нему пульсовая волна. СПВ *в аорте* равна 4–6 м/с, а в менее эластичных *артериях мышечного типа* (например, лучевой) она составляет 8–12 м/с. С возрастом эластичность сосудов снижается, а СПВ возрастает. Она увеличивается также при высоком кровяном давлении, поскольку в этом случае напряжение стенок сосудов повышено и это ограничивает их дальнейшее растяжение. Напротив, *в венах*, обладающих большой эластичностью, СПВ значительно меньше: она равна примерно 1 м/с в полой вене и около 2 м/с в крупных венах руки. Таким образом, по скорости распространения пульсовой волны можно судить об эластичности сосудистой системы, которая не только изменяется с возрастом в связи с описанными выше морфологическими перестройками, но также может претерпевать кратковременные колебания под влиянием активности сосудодвигательных нервов или лекарственных препаратов.

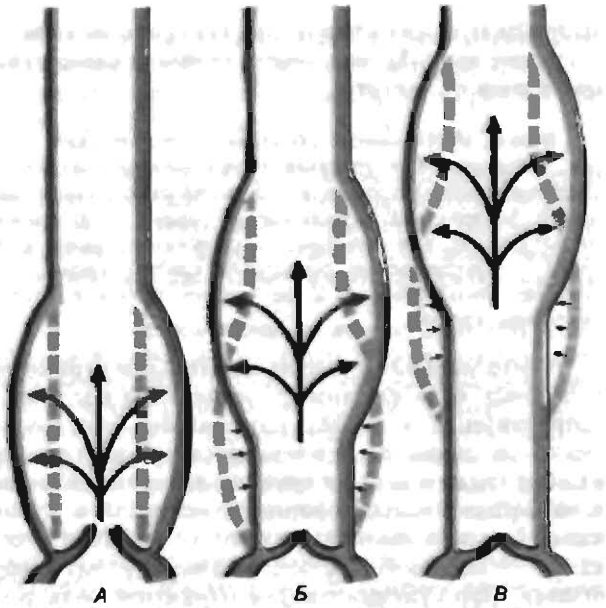


Рис. 20.13. Схема функции «компрессионной камеры» и механизма распространения пульсовой волны. В период систолы сначала растягивается ближайший к сердцу участок аорты, и в нем накапливается кровь (*А*). Затем этот участок возвращается к исходному состоянию, при этом растягивается и накапливает кровь другой участок (*Б*). Далее этот процесс повторяется, распространяясь вдоль эластических артерий (*В*)

Волновое сопротивление и отражение пульсовой волны. Изменение формы пульсовых колебаний давления, в том числе увеличение систолического давления в периферических артериях, обусловлено рядом механизмов, значение которых дискутируется.

Важнейшие из них следующие: 1) **отражение волн**; 2) **затухание волн**; 3) **зависимость скорости распространения волн от частоты.**

Волны, пробегающие по стенкам эластических сосудов, отражаются в участках с повышенным *волновым сопротивлением* (Z); эта величина равна отношению пульсового давления ΔP к пульсовому объему $\dot{V}$. Волновое сопротивление, или *импеданс*, обусловлено *инерцией* жидкости и *эластичностью* сосудистой стенки. Трение при этом не учитывается, и Z не следует путать с сопротивлением трению.

В артериальном русле **положительные отражения** пульсовых волн связаны с увеличением волнового сопротивления в местах разветвления сосудов, а также со снижением эластичности в дистальных отделах (даже в аорте и крупных артериях). Однако в наибольшей степени волны отражаются в *прекапиллярных резистивных сосудах*; эти сосуды в отношении пульсовой волны подобны замкнутому концу шланга. При сужении сосудов отражение волн усиливается, а при расширении уменьшается. *Наложение* отраженных волн на волны, распространяющиеся в антероградном направлении, приводит, особенно в периферических сосудах, к увеличению систолической волны давления.

Из-за потерь энергии, связанных с трением, амплитуда отраженных волн составляет всего 30–40% величины первичных волн. Вторичные волны вновь отражаются аортальными клапанами и т. д., затухая при этом все больше и больше. Вследствие многократного отражения волн на нисходящей части пульсовой волны в периферических артериях появляется отчетливый **дикротический подъем** (рис. 20.11 и 20.14). Однако в связи с высоким коэффициентом затухания маловероятно, чтобы в результате многократного отражения в артериальной системе существовали истинные стоячие волны.

Затухание волн зависит от целого ряда факторов, и в том числе от строения стенок сосудов и геометрии кровеносного русла. Чем выше *растяжимость* сосудов, тем затухание *больше*. Оно возрастает также в местах *деления* или сужения артерий (в частности, в резистивных сосудах). Волны высокой *частоты* затухают в большей степени, чем низкочастотные. Примером может служить довольно быстрое исчезновение инцизуры пульсовой волны в нижних отделах брюшной аорты (рис. 20.9 и 20.14).

Увеличение систолического пика давления в периферических артериях связано также с тем, что при высоком давлении уменьшается растяжимость сосудов; при этом систолический компонент волны давления повышается (см. выше). Давление нарастает быстрее в периферических артериях также потому, что с увеличением давления повышается скорость распространения пульсовой волны (рис. 20.9 и 20.14).

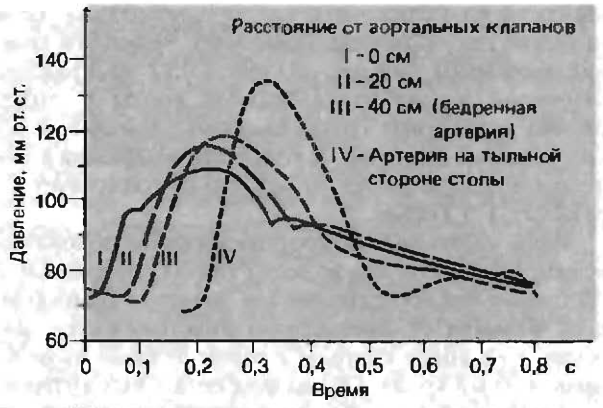


Рис. 20.14. Сфигмограммы, записанные в различных отделах артериального русла. Увеличение систолического давления и дикротический подъем особенно хорошо выражены в тыльной артерии стопы. Сдвиг кривых в направлении горизонтальной оси соответствует времени, необходимому для распространения пульсовой волны по артериям (по Remington, Wood с изменениями Гайтона [8])

Сложные колебания типа пульсовых колебаний кровотока и давления можно точно описать при помощи *гармонического анализа* (*по Фурье*). При этом сложные колебания рассматриваются как сумма нескольких синусоидальных функций, частоты которых кратны частоте анализируемого колебания. Чем больше учитывается этих функций, или гармоник Фурье, тем точнее теоретическая кривая соответствует зарегистрированной. С достаточной точностью пульсовые кривые описываются 6–10 гармониками. Благодаря этому импеданс сосудистой системы для всего спектра частот кривых давления и кровотока можно вывести из соотношения между пульсовыми изменениями этих двух величин (подобно тому как это делается при расчете цепей с переменным электрическим током). Обычный термин *гидродинамическое сопротивление* (это сопротивление, согласно закону Ома для постоянного тока, равно *отношению среднего градиента давления к средней объемной скорости кровотока*) отражает только один из компонентов сложнейшей зависимости импеданса от частоты и поэтому лишь приближенно описывает гемодинамические процессы.

Исследование пульса

Свойства пульса. Путем простой *пальпации пульса* поверхностных артерий (например, лучевой артерии в области кисти) можно получить важные предварительные сведения о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы. При этом оцениваются следующие качества пульса.

1. *Частота* (*нормальный или частый пульс*). При оценке частоты пульса следует помнить, что у детей пульс в покое чаще, чем у взрослых. У спортсменов пульс замедлен. Ускорение пульса наблюдается при эмоциональном возбуждении и физической работе; при максимальной нагрузке у молодых людей

частота сокращений сердца может возрастать до 200/мин и более.

2. *Ритм* (*ритмичный или аритмичный пульс*). Частота пульса может колебаться в соответствии с ритмом дыхания. При вдохе она возрастает, а при выдохе уменьшается. Эта «дыхательная аритмия» наблюдается в норме, причем она становится более выраженной при глубоком дыхании. Дыхательная аритмия чаще встречается у молодых людей и у лиц с лабильной вегетативной нервной системой. Точная диагностика остальных видов аритмий (экстрасистол, мерцательной аритмии и т. д.) может быть произведена только при помощи ЭКГ.

3. *Высота* (*высокий или низкий пульс*). Амплитуда пульса зависит в первую очередь от величины ударного объема и объемной скорости кровотока в диастоле. На нее влияет также эластичность амортизирующих сосудов: при одинаковом ударном объеме амплитуда пульса тем меньше, чем больше эластичность этих сосудов, и наоборот.

4. *Скорость* (*скорый или медленный пульс*). Крутизна нарастания пульсовой волны зависит от скорости изменения давления. При одинаковой частоте сокращений сердца быстрые изменения давления сопровождаются высоким пульсом, а менее быстрые – низким.

5. *Напряжение* (*твердый или мягкий пульс*). Напряжение пульса зависит главным образом от среднего артериального давления, так как эту характеристику пульса определяют по величине усилия, которое необходимо приложить для того, чтобы пульс в дистальном (расположенном ниже точки пережатия) участке сосуда исчез, а это усилие изменяется при колебаниях среднего артериального давления. По напряжению пульса можно приближенно судить о систолическом давлении.

Форму пульсовой волны можно исследовать при помощи относительно простых методик. Наиболее распространенный в клинике метод заключается в помещении на кожу датчиков, регистрирующих либо изменения давления (**сфигмография**), либо изменения объема (**плетизмография**).

Патологические изменения пульса. Определив форму пульсовой волны, можно сделать важные диагностические выводы о наступающих в артериях *гемодинамических сдвигах* в результате изменений ударного объема, эластичности сосудов и периферического сопротивления. На рис. 20.15 приведены кривые пульса подключичной и лучевой артерий. *В норме* на записи пульсовой волны в течение почти всей систолы регистрируется подъем. При повышенном периферическом сопротивлении также наблюдается такой подъем; при уменьшении же сопротивления регистрируется первичный пик, за которым следует более низкий систолический подъем; затем амплитуда волны быстро падает и переходит в относительно пологий диастолический участок. Снижение ударного объема (например, в результате кровопотери) сопровождается уменьшением и закруглением систолического пика и замедлением скорости убывания амплитуды волны в диастоле.

Уменьшение растяжимости аорты (например, при атеросклерозе) характеризуется крутым и высоким передним фронтом, высоким расположением инцизуры и пологим диастолическим спадом. При аортальных пороках изменения пульсовой волны соответствуют гемодинамическим сдвигам: при аортальном стенозе наблюдается медленный пологий систолический подъем, а при недоста-

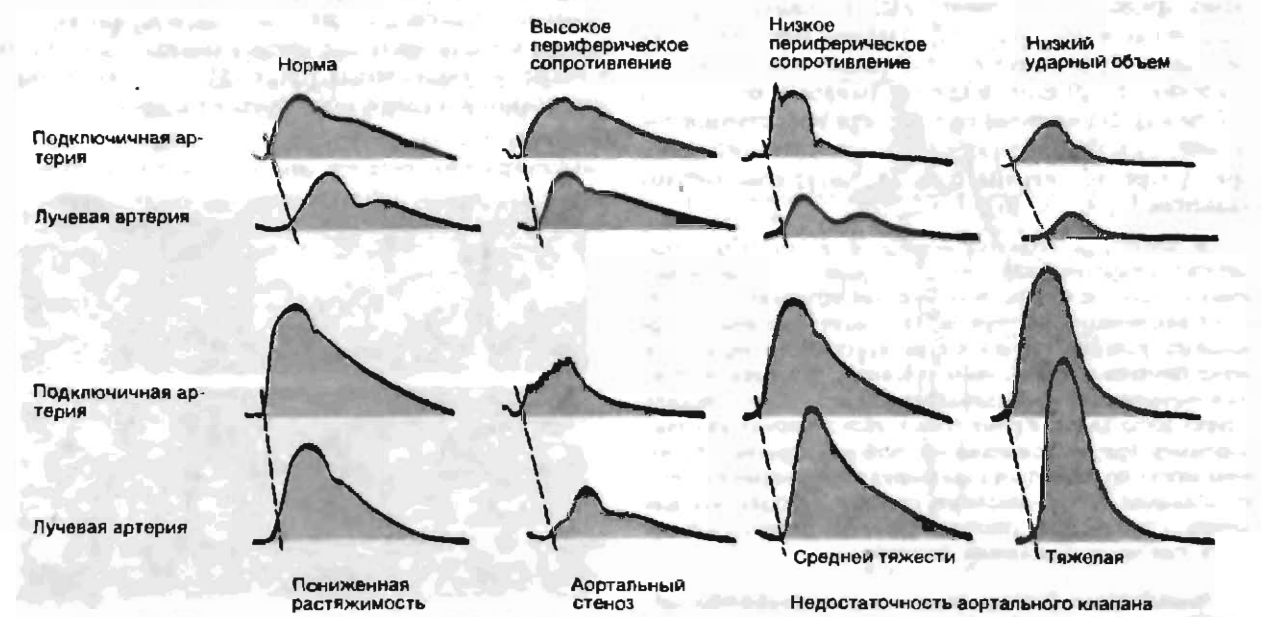


Рис. 20.15. Изменения формы и амплитуды пульсовой волны в лучевой и подключичной артериях при некоторых нарушениях функции сердечно-сосудистой системы. Подробнее см. в тексте (по Уиггерсу [28])

точности аортального клапана - крутой и высокий подъем; при тяжелой степени недостаточности – исчезновение инцизуры. *Сдвиг во времени* кривых пульса, записанных одновременно в разных точках (наклон штриховых прямых на рис. 20.15), отражает скорость распространения пульсовой волны. Чем меньше этот сдвиг (т. е. чем больше наклон штриховых прямых), тем выше скорость распространения пульсовой волны, и наоборот.

20.5. Венозный отдел большого круга кровообращения

Давление и скорость кровотока в венозном русле

Давление в венозном русле. В венулах давление падает сравнительно быстро – от 15–20 мм рт. ст. в посткапиллярах до 12–15 мм рт. ст. в мелких венах. Давление в крупных венах, расположенных вне грудной полости, составляет 5–6 мм рт. ст., а в области впадения вен в правое предсердие оно еще ниже (рис. 20.10 и табл. 20.4).

Участок *нижней полой вены* в области ее прохождения через диафрагму обладает некоторыми особенностями: гидродинамическое сопротивление здесь возрастает, поэтому если каудальнее диафрагмы давление в нижней полой вене еще относительно велико (около 10 мм рт. ст.), то в месте прохождения этой вены через диафрагму оно *скачкообразно* падает до 4–5 мм рт. ст.

Давление в *правом предсердии* равно центральному **венозному давлению**. Оно составляет 2–4 мм рт. ст. и в норме колеблется в довольно широких пределах синхронно с дыхательным и сердечным ритмом (см. стр. 519). Однако благодаря так называемому отрицательному (ниже атмосферного) давлению в грудной полости, равному от −4 до −7 см вод. ст., *трансмуральное*, или эффективное венозное, давление наполнения положительно даже при умеренно отрицательном внутрисосудистом давлении [3, 4, 19, 36].

В некоторых областях венозного русла гидродинамическое сопротивление, а следовательно, и *градиент давления больше*, чем в соответствующих артериях. Это связано с различными факторами. Так, некоторые вены в нормальных условиях обладают не круглым, а более или менее овальным поперечным сечением, что связано с их «недонаполнением». Гидродинамическое сопротивление в таких венах выше. Кроме того, в определенных участках (например, при прохождении вен руки над первым ребром) вены могут подвергаться сдавлению извне; возможно также *сдавление* целых венозных стволов на большем или меньшем протяжении (например, органами брюшной полости или внутрибрюшным давлением).

Венный пульс. Венным (венозным) пульсом называют *колебания давления и объема в венах*, расположенных около сердца. Эти колебания передаются *ретроградно* и обусловлены главным образом изменениями давления в правом предсердии.

Венный пульс записывается, как правило, при помощи неинвазивных методов (фотоэлектрических преобразователей или чувствительных датчиков давления) при горизонтальном положении человека. При этом регистрируются некоторые характерные волны. Первая положительная волна, или *a-волна*, связана с сокращением предсердий (рис. 20.16). Через небольшой промежуток времени следует вторая положительная волна – *c-волна*, обусловленная главным образом выпячиванием атриовентрикулярного клапана в правое предсердие во время изоволюметрического сокращения желудочка. Затем наблюдается быстрое падение (*x*), связанное со смещением плоскости клапанов к верхушке во время периода изгнания (см. с. 520). При расслаблении правого желудочка атриовентрикулярные клапаны сначала остаются закрытыми, поэтому давление в венах относительно быстро возрастает; затем, когда клапаны открываются и кровь устремляется в желудочек, давление падает. В результате такой последовательности появляется третья положительная волна (*v*-волна), за которой следует *углубление* (*y*). В дальнейшем по мере наполнения желудочка давление вновь повышается до новой a-волны.

Изменения кривых венного пульса могут служить важным диагностическим показателем при некоторых заболеваниях сердца, например недостаточности трехстворчатого клапана.

Скорость кровотока в венозном русле. В норме кровоток *в венулах и концевых венах* носит *постоянный* характер, так как только в том случае, если резистивные сосуды сильно расширены, колебания кровотока в артериях могут распространяться на вены. В более *крупных венах* вновь появляются *небольшие колебания* давления и скорости кровотока, обусловленные передачей пульсации от расположенных вблизи артерий. Колебания скорости кровотока в магистральных венах связаны с дыханием и сокращениями сердца (см. с. 519); эти колебания усиливаются по мере приближения к правому предсердию.

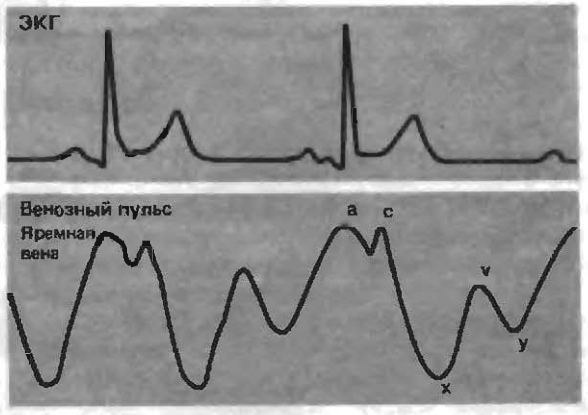


Рис. 20.16. Одновременная запись ЭКГ и пульсации яремной вены. Подробнее см. в тексте

В венулах и периферических венах общая площадь поперечного сечения постепенно уменьшается, и средняя скорость кровотока возрастает; однако в связи с тем, что эта площадь больше, чем у соответствующих артерий, кровь в венах течет медленнее, чем в артериях. В покое средняя скорость кровотока в *полых венах* колеблется от 10 до 16 см/с, однако она может возрастать до 50 см/с.

Центральное венозное давление и венозный возврат

Центральное венозное давление вместе со средним давлением наполнения (см. выше) и гидродинамическим сопротивлением сосудов определяют величину *венозного возврата*, оказывающего в нормальных условиях решающее влияние на *ударный объем* [3, 36]. Разность между средним давлением наполнения и центральным венозным давлением соответствует **градиенту давления для венозного возврата**, равному в норме 2–4 мм рт. ст. Таким образом, в условиях нормальной деятельности сердца при повышении либо снижении среднего давления наполнения (вследствие увеличения или уменьшения объема крови) венозный возврат изменяется в том же направлении. Кроме того, венозный возврат затруднен при высоком сопротивлении кровотоку в венах и облегчен, когда это сопротивление низко.

Если венозный возврат перестает соответствовать выбросу правого желудочка, то *автоматически* включаются механизмы, направленные на «подгонку» этих двух параметров. При внезапном падении центрального венозного давления возрастает градиент давления для венозного возврата, и приток крови к сердцу увеличивается. Одновременно вследствие пониженного конечнодиастолического наполнения сердца снижается ударный объем. В результате повышения притока крови к сердцу, сочетающегося с уменьшением выброса крови в артерии, давление и объем в правом предсердии возрастают. Это приводит к снижению венозного возврата и увеличению ударного объема. При внезапном повышении центрального венозного давления происходят обратные процессы. Благодаря этим механизмам равновесие между венозным возвратом и сердечным выбросом устанавливается за 4–6 сокращений.

При *патологических* состояниях (например, при правожелудочковой недостаточности) центральное венозное давление может достигать 30 мм рт. ст., т. е. уровня давления в капиллярах. В этом случае градиент давления, обеспечивающий кровоток, поддерживается благодаря соответствующему повышению давления в капиллярах. Таким образом, на центральное венозное давление влияет не только объем крови в венах, но и в значительной степени *работа правого сердца*.

Влияние силы тяжести на кровяное давление

Поскольку трехмерная сосудистая система находится в гравитационном поле Земли, на давление крови, создаваемое сердцем, накладывается **гидростатическое давление**. Это приводит к тому, что давление в сосудах, расположенных ниже сердца, возрастает, а в сосудах, расположенных выше, снижается пропорционально расстоянию от сердца. При *горизонтальном* положении тела разница между уровнем расположения различных сосудов с практической точки зрения пренебрежимо *мала*. Следовательно, гидростатическое давление в этом случае можно не учитывать.

Кровяное давление при вертикальном положении тела. У человека в вертикальном положении *гидростатическое* давление в сосудах стопы (125 см ниже уровня сердца) составляет примерно 90 мм рт. ст. Поскольку среднее артериальное давление равно 100 мм рт. ст., общая величина давления в артериях стопы составляет около 190 мм рт. ст. (рис. 20.17). В артериях головного мозга (примерно 40 см выше уровня сердца) артериальное давление снижено приблизительно на 30 мм рт. ст. и составляет 70 мм рт. ст.

На давление *в венах* гидростатическое давление влияет аналогичным образом, поэтому артериове-

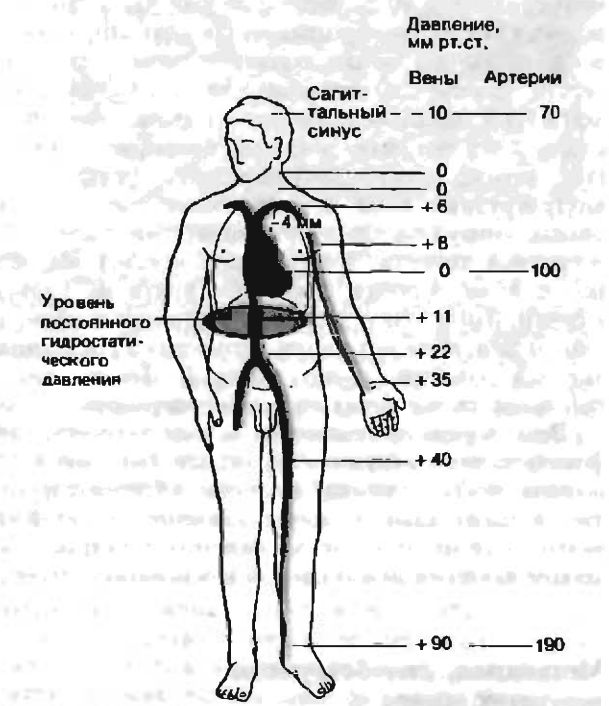


Рис. 20.17. Влияние гидростатического давления на венозное и артериальное давление спокойно стоящего человека (по Гайтону [8] с изменениями)

нозный градиент давления - движущая сила кровотока – не зависит от высоты расположения сосудов. Однако *трансмуральное* давление значительно увеличивается под действием гидростатического давления, что проявляется главным образом в степени растяжения и, следовательно, емкости относительно тонкостенных вен. В результате при переходе человека из горизонтального положения в вертикальное в венах ног у него накапливается около 400–600 мл крови, причем эта кровь, естественно, перемещается из других сосудистых зон. Такое перераспределение крови достаточно существенно для того, чтобы оказать отчетливое влияние на гемодинамику в целом (см. с. 549).

Уровень постоянного гидростатического давления. Поскольку гидростатическое давление в различных сосудах организма, а также их эластические свойства различны, не всегда бывает оправдано рассматривать уровень сердца как «точку отсчета» для градиентов давления в сосудистой системе, а также считать, что между гидростатическим давлением и артериальным или венозным давлением существуют только линейные отношения.

Напротив, измерение давления в магистральных венах человека показывает, что уровень постоянного гидростатического давления, т.е. *плоскость, проходящая через сосуды, давление в которых не изменяется при перемене положения*, расположен примерно на 5–10 см ниже диафрагмы. В грудной полости (в том числе в правом предсердии), а также во всех сосудах, расположенных выше этой плоскости, давление в вертикальном положении ниже, чем в горизонтальном. На уровне предсердий ортостатическое венозное давление примерно равно 0 (т.е. атмосферному давлению), по причине чего внутригрудные вены должны были бы спасться, однако этому препятствует отрицательное давление в грудной полости. В результате просвет верхней полой вены остается открытым почти на уровне ключиц. Выше этого уровня, в частности в области лица и шеи, вены находятся в спавшемся состоянии, так как давление в них равно 0. То же самое наблюдается и в венах поднятых вверх рук.

Вены черепа не спадаются за счет того, что они фиксированы в окружающих тканях. Поэтому в венозных синусах черепа давление «отрицательно»; так, в сагиттальном синусе давление равно примерно –10 мм рт.ст. из-за разницы в гидростатическом давлении между сводом и основанием черепа.

Механизмы, способствующие венозному возврату

У человека в вертикальном положении венозный возврат к сердцу от сосудов, расположенных ниже уровня нулевого гидростатического давления, затруднен из-за влияния этого давления. Однако венозному возврату могут препятствовать и многие другие факторы, влияющие на емкость вен, например физическая нагрузка и перегревание. Способствуют же венозному возврату следующие три главных механизма: 1) так называемый *мышечный насос*; 2) *дыхательный насос*; 3) *присасывающее действие* сердца.

Мышечный насос. Действие этого насоса заключается в том, что при сокращении скелетных мышц *сдавливаются вены*, проходящие в их толще. При этом кровь выдавливается по направлению *к сердцу*, так как ее ретроградному движению препятствуют клапаны. Таким образом, при каждом мышечном сокращении кровоток ускоряется, а объем крови в венах мышц уменьшается.

Эти эффекты особенно выражены при значительном наполнении вен (например, в венах ног человека в вертикальном положении). При стоянии кровоток замедлен из-за увеличения поперечного сечения вен; в начале мышечного сокращения кровоток резко *ускоряется*. При этом кровь выдавливается из вен нижних конечностей, и давление в них падает с 90 мм рт.ст. (т.е. величины гидростатического давления) до 20–30 мм рт.ст. (рис. 20.18). В результате снижения венозного давления увеличивается *артериовенозный градиент давления*, который при длительном стоянии не изменяется, но устанавливается на более высоком уровне. Благодаря этому

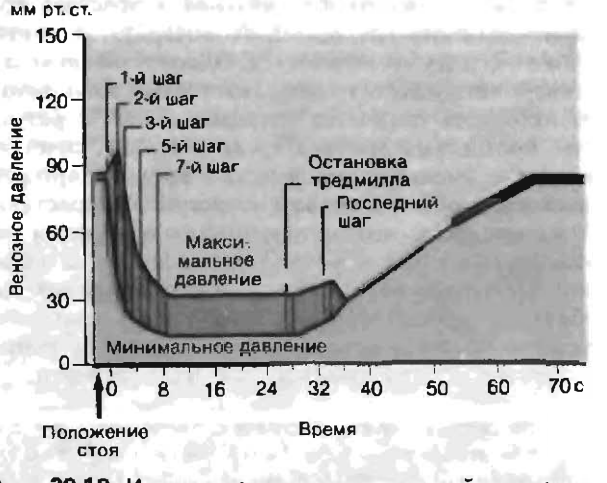


Рис. 20.18. Изменение давления в тыльной вене стопы во время ходьбы (на тредмилле). При спокойном стоянии венозное давление увеличивается под действием гидростатического давления. При ходьбе в результате деятельности мышечного насоса венозное давление падает и через несколько шагов устанавливается на новом, значительно более низком уровне, удерживаясь на нем до окончания ходьбы, после чего возвращается к исходному уровню (по Поллаку и Вуду [48] с изменениями)

кровоток через участки вен, подвергшиеся сдавлению, повышается. Кроме того, при снижении венозного давления уменьшается фильтрационное давление в капиллярах, а следовательно, уменьшается опасность возникновения отеков (см. с. 524). В дальнейшем давление в венах снова повышается, что при нормальной функции венозных клапанов обусловлено не обратным током крови, а поступлением ее в вены из капилляров.

При недостаточности венозных клапанов (например, при воспалении или варикозном расширении вен) деятельность мышечного насоса в той или иной степени – в зависимости от типа и тяжести нарушений – ухудшается. Поскольку он при этом уже не способствует снижению давления у человека в вертикальном положении, вены постепенно расширяются, в ногах скапливается жидкость (отек) и кровообращение нарушается. Нарушения кровообращения в тяжелых случаях могут приводить к дистрофии тканей (язвам). Снижение скорости кровотока часто сопровождается внутрисосудистым свертыванием крови в некоторых участках вен, т.е. тромбозом. Подобные заболевания вен значительно чаще встречаются у лиц, длительное время пребывающих в вертикальном положении без периодической работы мышц ног (например, продавцов), чем у людей, чья профессия связана с ходьбой (например, почтальонов).

Дыхательный насос. Во время вдоха давление в грудной клетке постепенно падает, что приводит к повышению трансмурального давления в сосудах. В результате внутригрудные сосуды расширяются, а это сопровождается, во-первых, *снижением* их гидродинамического сопротивления и, во-вторых, *эффективным засасыванием* крови из соседних сосудов. Увеличение венозного кровотока при вдохе особенно выражено в *верхней полой вене* (рис. 20.19). Кроме того, в момент вдоха диафрагма опускается, *внутрибрюшное давление* увеличивается, и в результате уменьшаются трансмуральное давление, просвет и емкость сосудов брюшной полости. Повышение градиента давления между брюшными и грудными венами приводит к *увеличению венозного притока* к последним; обратному же току крови в вены ног мешают клапаны. При *выдохе* наблюдается обратная картина: градиент давления между брюшными и грудными венами становится меньше, и отток венозной крови от брюшной полости к грудной снижается. Такой присасывающе-сдавливающий эффект оказывает существенное влияние на венозный кровоток, особенно при глубоком дыхании (например, при физической нагрузке).

Вследствие того что при вдохе наполнение *правого желудочка* увеличивается, его ударный объем в соответствии с механизмом Франка–Старлинга повышается (см. с. 488). Одновременно за счет расправления легких возрастает емкость легочных сосудов, и в результате снижаются приток к *левому сердцу* и его ударный объем. Во время выдоха возврат к правому сердцу и его выброс уменьшаются; напротив, приток из легочных сосудов к левому сердцу и его ударный объем повышаются. Таким образом, *дыхательные движения*, оказывающие разнонаправленные влияния на наполнение правого и левого желудочков, сопровождаются *поочередными изменениями их ударных объемов* [28].

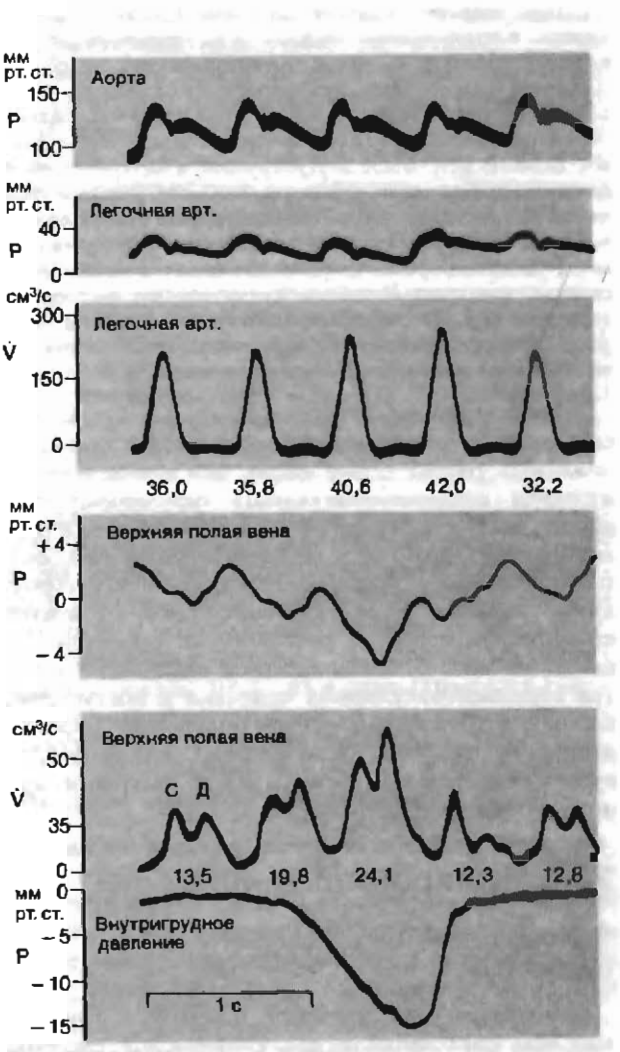


Рис. 20.19. Одновременная запись давления в аорте, давления и кровотока в легочной артерии и верхней полой вене и внутригрудного давления у собаки с неевскрытой грудной клеткой. При глубоком самостоятельном вдохе давление в верхней полой вене временно снижается, а кровоток как в этой вене, так и в легочной артерии увеличивается. На эписи кровотока в верхней полой вене видны два зубца; первый из них связан со смещением плоскости атриовентрикулярной перегородки во время систолы (С), второй – с ранней фазой диастолического наполнения желудочка (Д) (по Бречеру [3])

При *повышенном давлении* в грудной полости сдавливаются внутригрудные сосуды, что *препятствует* венозному возврату к сердцу. Крайний случай подобного состояния наблюдается при «пробе Вальсальвы», когда пациент делает глубокий вдох, а затем сильно сокращает экспираторные и брюшные мышцы при замкнутой голосовой щели. В результате внутригрудное и внутрибрюшное давление повышается, и венозный приток резко затрудняется. Это приводит к снижению ударного объема правого желудочка и повышению давления в периферических венах. В то же время кровь выдавливается из легочных сосудов, что сопровождается существенным временным увеличением ударного объема левого желудочка и артериального давления; затем эти показатели снижаются вследствие уменьшения венозного возврата.

Присасывающее действие сердца. Деятельность сердца способствует ускорению кровотока в расположенных рядом с ним венах. Во время периода изгнания *атриовентрикулярная перегородка* смещается вниз, и давление в правом предсердии и прилежащих отделах полых вен снижается. Этот присасывающий эффект атриовентрикулярной перегородки проявляется в виде первого пика на кривой кровотока (зубец С на рис. 20.19). Второй пик (зубец Д на рис. 20.19) появляется в момент открытия атриовентрикулярных клапанов и поступления крови из правого предсердия и полых вен в расслабленный правый желудочек. Волны С и D соответствуют отрицательным волнам *x* и *y* на кривой венного пульса (рис. 20.16).

20.6. Микроциркуляция

Терминальное (микроциркуляторное) сосудистое русло

Капилляры – это наиболее важный в функциональном отношении отдел кровеносной системы, так как именно в них осуществляется обмен между кровью и интерстициальной жидкостью. Этот обмен происходит также в *венулах*. Поскольку венулы, артериолы и метартериолы участвуют в регуляции капиллярного кровотока, совокупность сосудов от артериол до венул – так называемое *терминальное (микроциркуляторное) русло* – следует рассматривать как общую функциональную единицу. Устройство этой системы отвечает двум основным требованиям, предъявляемым к любым обменным процессам: кровь в капиллярах соприкасается с очень *большой поверхностью* в течение достаточно *длительного времени* [6, 11, 17, 25, 38].

Площадь обменной поверхности капилляров. Приблизительно оценить площадь поперечного сечения и площадь поверхности капилляров можно следующим образом. Радиус капилляров в среднем составляет 3 мкм, а длина – 750 мкм. Таким образом, *площадь поперечного сечения* ($\pi \cdot r^2$) капилляра равна в среднем 30 мкм^2, а *площадь поверхности* ($\pi \cdot 2rl$) – примерно 14 тыс. мкм^2. Если учитывать поверхность венул, участвующих в обменных процессах, то *эффективная обменная поверхность* одного капилляра составит приблизительно **22 000 мкм^2**.

Поскольку скорость кровотока в аорте относится к скорости кровотока в капиллярах как 700 : 1 (около 210 мм/с в аорте и примерно 0,3 мм/с в капиллярах; см. с. 510), то в соответствии с законом неразрывности струи (уравнение (2)) при площади поперечного сечения аорты 4 см^2 *площадь поперечного сечения всех перфузируемых капилляров должна составлять* 2800 см^2, или *около 3000 см^2*. Однако в покое кровь циркулирует лишь примерно в 25–35% всех капилляров. Следовательно, **общая площадь поперечного сечения капилляров** большого круга кровообращения равна приблизительно **11 000 см^2** [6, 11].

Число капилляров. Из приведенных расчетов следует, что *общее число* капилляров в организме человека равно примерно *40 млрд*. Таким образом, **общая эффективная обменная поверхность** (включая обменную поверхность венул) должна составлять около **1000 м^2**. Если допустить, что капилляры распределены равномерно, то на 1 мм^3 ткани должно приходиться около 600 капилляров, т. е. 1,5 м^2 обменной поверхности на 100 г ткани.

На самом деле плотность капилляров в различных органах существенно *варьирует*. Так, на 1 мм^3 ткани миокарда, головного мозга, печени и почек приходится 2500–3000 капилляров; в «фазных» единицах скелетных мышц эта величина составляет 300–400/мм^3, а в «тонических» единицах – около 100/мм^3. Относительно мала плотность капилляров в костной, жировой и соединительной тканях. Существует еще один показатель, характеризующий состояние капиллярного русла и не зависящий от плотности капилляров, – это *отношение перфузируемых капилляров к неперфузируемым* в состоянии покоя. Этот показатель также значительно колеблется. Таким образом, максимальная обменная поверхность (при максимальном расширении) существенно варьирует для различных органов. Все эти показатели приведены на рис. 20.20. Следует, однако, помнить, что как на этом рисунке, так и в приведенных выше расчетах некоторые величины лишь весьма приблизительны. Увеличение числа перфузируемых, или активных, капилляров имеет большое значение, так как при этом *уменьшается диффузионное расстояние* между капиллярами и клетками и тем самым улучшается кровоснабжение ткани.

Строение терминального русла. В большинстве случаев «истинные» капилляры не соединяют непосредственно артериолы с венулами (рис. 20.21). Ча-

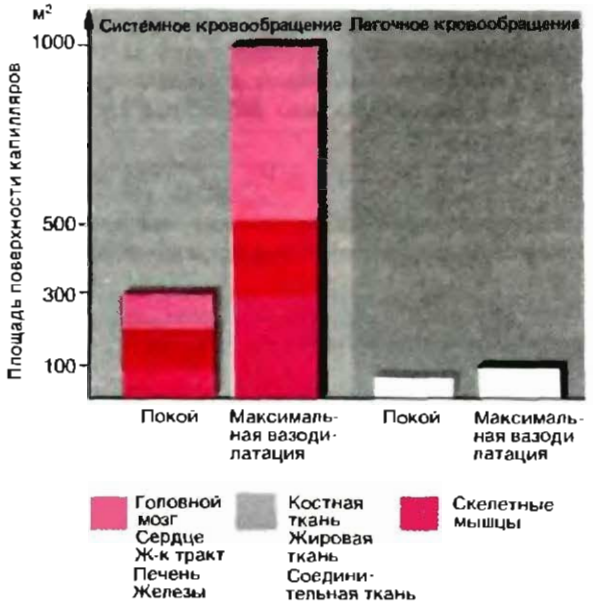


Рис. 20.20. Площадь поверхности капилляров в различных органах и в легочном сосудистом русле во время покоя и при максимальной вазодилатации (по Фолкоу и Нейлу [6])

ще они отходят под прямым углом от **метартериол**, или так называемых «основных каналов». В стенках этих сосудов имеются гладкомышечные элементы, число которых убывает в направлении от проксимального конца к дистальному. В итоге основные каналы переходят в вены, не имеющие сократительных элементов. В области отхождения капилляров от метартериол гладкомышечные волокна располагаются особым образом, в виде так называемых **прекапиллярных сфинктеров**. Ни в каких других участках капилляров *сократительных элементов нет*. От степени сокращения прекапиллярных сфинктеров зависит, какая часть крови проходит через истинные капилляры; общий же объем кровотока через метартериолы и капилляры определяется сокращением гладкомышечных волокон артериол.



Рис. 20.21. Схема микроциркуляторного русла. От артериолы ответвляются метартериолы, несколько более широкие, чем истинные капилляры. Продолжением метартериолы служит основной канал. Стенка метартериолы в области ответвления от артериолы содержит гладкомышечные волокна (изображены полукругами вокруг стенок сосудов). Такие волокна имеются также в области отхождения капилляров от метартериол (прекапиллярных сфинктеров). Стенки артериовенозных анастомозов также содержат гладкомышечные волокна

Отношение числа метартериол к числу истинных капилляров в разных органах различно. В скелетных мышцах, метаболические потребности которых колеблются в широких пределах, это отношение составляет от 1:8 до 1:10, а в мезентериальных сосудах, характеризующихся относительно постоянным обменом,– от 1:2 до 1:3. Капилляры ногтевого ложа у человека представляют собой непосредственное продолжение метартериол, поэтому количественное соотношение этих сосудов составляет 1:1.

Для терминального русла характерно также наличие **артериовенозных анастомозов** (рис. 20.21), *непосредственно* связывающих мелкие артерии с мелкими венами или артериолы с венулами. Стенки этих сосудов богаты гладкомышечными волокнами. Артериовенозные анастомозы имеются во многих тканях, особенно много их в коже акральных участков (пальцев рук и ног и мочки уха), где они играют важную роль в терморегуляции (см. с. 675).

Обменные процессы в капиллярах

Ультраструктура стенок капилляров. В зависимости от ультраструктуры стенок капилляры можно разделить на три типа: 1) капилляры с *непрерывной* стенкой; 2) капилляры с *фенестрированной (окóнчатой)* стенкой; 3) капилляры с *прерывистой* стенкой.

Стенки капилляров *типа 1* образованы сплошным слоем эндотелиальных клеток, в мембранах которых имеется большое количество мельчайших (4–5 нм) пор. Этот тип капилляров широко распространен: он встречается в поперечнополосатых и гладких мышцах, жировой и соединительной ткани, а также в микроциркуляторном русле легких. Клетки капилляров *типа 2* имеют «окошки» (фенестры) диаметром до 0,1 мкм. Эти фенестры часто бывают прикрыты тончайшей мембраной. Капилляры подобного типа встречаются в клубочках почек и в слизистой оболочке кишечника. Капилляры *типа 3* имеют прерывистую стенку с большими интерстициальными просветами. Через эти просветы могут проходить как жидкость, так и клетки крови. Такие капилляры встречаются в костном мозгу, синусах печени и селезенке.

Обмен путем диффузии. Наибольшую роль в обмене жидкостью и веществами между кровью и межклеточным пространством играет двусторонняя диффузия. *Скорость диффузии* настолько высока, что при прохождении крови через капилляры жидкость плазмы успевает 40 раз полностью обменяться с жидкостью межклеточного пространства; таким образом, эти две жидкости постоянно перемешиваются. При этом число молекул, переходящих из капилляра и в капилляр, примерно одинаково, поэтому

объем плазмы в капилляре практически не изменяется. Скорость диффузии через общую обменную поверхность организма составляет около *60 л/мин*, или примерно *85 000 л/сут*.

Водорастворимые вещества, такие как Na^+, Cl^-, глюкоза и т.д., диффундируют исключительно через *заполненные водой поры*. Проницаемость капилляров для различных веществ зависит от соотношения размеров молекул этих веществ и пор: мелкие молекулы типа H_2O или NaCl диффундируют легче, чем более крупные молекулы глюкозы или альбумина. Если принять величину проницаемости для воды за 1, то относительная проницаемость составит для глюкозы 0,6, а для альбумина 0,0001. В связи со столь низкой проницаемостью капиллярной стенки для альбумина концентрация его в плазме существенно отличается от концентрации в межклеточной жидкости, что имеет важное функциональное значение (см. ниже).

Крупные молекулы, не способные проникать через поры капилляров, могут переноситься через капиллярную стенку путем *пиноцитоза*. При этом мембрана клетки капилляра инвагинирует, образуя вакуоль, окружающую молекулу; затем на противоположной стороне клетки происходит обратный процесс (эмиоцитоз).

Через стенку капилляра свободно диффундируют *жирорастворимые вещества*, например спирт, а также O_2 и CO_2. Поскольку диффузия этих веществ идет по всей поверхности мембраны капилляра, скорость их транспорта гораздо выше, чем водорастворимых веществ [11, 17, 30].

Обмен путем фильтрации. Второй механизм, обеспечивающий обмен между внутрисосудистым и межклеточным пространствами,–это **фильтрация и реабсорбция**, происходящие в терминальном русле. Согласно классической *теории Старлинга*, между объемами жидкости, фильтрующейся в артериальном конце капилляров и реабсорбирующейся в их венозном конце (или удаляемой лимфатическими сосудами), в норме существует **динамическое равновесие** [11, 17, 25, 38, 40].

В том случае, если это *равновесие нарушается*, происходит довольно быстрое перераспределение внутрисосудистого и межклеточного объемов жидкости. Это перераспределение может оказать существенное влияние на различные функции сердечно-сосудистой системы, особенно если учесть тот факт, что внутрисосудистый объем жидкости должен поддерживаться на уровне, соответствующем потребностям организма.

Интенсивность фильтрации и реабсорбции в капиллярах определяется прежде всего следующими параметрами: **гидростатическим давлением в капиллярах ($P_{гк}$), гидростатическим давлением в тканевой жидкости ($P_{гт}$), онкотическим давлением плазмы в капилляре ($P_{ок}$), онкотическим давлением тканевой жидкости ($P_{от}$)** и **коэффициентом фильтрации (K)**. Под действием $P_{гк}$ и $P_{от}$ жидкость выходит из капилляра в ткани, а под действием $P_{гт}$ и $P_{ок}$ происходит ее движение в противоположном направлении. Коэффициент фильтрации K соответствует проницаемости капиллярной стенки для изотонических растворов (выраженной в миллилитрах жидкости на 1 мм рт. ст. и на 100 г ткани за 1 мин при 37 °C). Таким образом, объем жидкости, фильтрующейся за 1 мин ($\dot{V}$), можно вычислить следующим образом:

$$\dot{V} = (P_{гк} + P_{от} - P_{гт} - P_{ок}) \cdot K. \qquad (19)$$

Если значение $\dot{V}$ положительно, то происходит фильтрация, а если оно отрицательно – реабсорбция.

Путем прямых измерений было показано, что давление в начале капилляра равно 30–35 мм рт. ст., а в конце 13–17 мм рт. ст..

Среднее давление, таким образом, составляет около **23–24 мм рт. ст.** В сравнительно обширных капиллярных сетях *среднее функциональное давление*, по-видимому, несколько ниже вследствие периодических изменений гидродинамического сопротивления, обусловленных сокращениями прекапиллярных сфинктеров (см. с. 528).

Непосредственно измерить давление *интерстициальной жидкости* невозможно, так как ширина межклеточных щелей не превышает 1 мкм. Косвенные измерения показали, что это давление колеблется от +10 до −9 мм рт. ст., однако такие измерения неудовлетворительны с методической точки зрения. Давление интерстициальной жидкости обычно считается нормальным, если оно близко нулю или слегка положительно (до +3 мм рт. ст.).

Несмотря на то что точных данных об абсолютных значениях давления в межклеточном пространстве нет, известно, что при изменениях этого давления в нормальных пределах объем интерстициальной жидкости меняется незначительно. В этом заключается важная особенность *интерстициального пространства* – его *малая растяжимость* ($\Delta V/\Delta P$). Однако, когда давление в интерстициальном пространстве поднимается выше некоторого «порогового уровня», растяжимость этого пространства значительно возрастает, что приводит к выраженному увеличению объема интерстициальной жидкости, т.е. к *отеку*. Если объем интерстициальной жидкости увеличен не более чем на 30% по сравнению с нормальным уровнем, отеки обычно не заметны.

Онкотическое давление плазмы составляет примерно **25 мм рт. ст.** Оно обусловлено белками плазмы, содержание которых равно примерно 73 г/л. Раньше полагали, что стенки капилляров абсолютно непроницаемы для белков, однако на самом деле это не так. Капилляры в зависимости от их ультраструктуры (см. выше) могут пропускать в межклеточную жидкость разных органов различное количество белка; в дальнейшем белок удаляется через лимфатические сосуды. Таким образом, по *средней концентрации белка в лимфе* можно судить о *проницаемости капилляров*. В печени 1 л лимфы содержит 60 г белка, в миокарде – 30 г, в коже – 10 г и в мышцах – 20 г.

Проницаемость капиллярной стенки для белка возрастает от артериального конца капилляра к венозному, так как в области венозного конца больше площадь поверхности и количество крупных пор. Эту разницу в проницаемости для белка можно обнаружить, в частности, путем косвенного измерения содержания белка в интерстициальной жидкости: в области артериальной части капилляров содержание белка равно примерно 3 г/л, а в области венозной части оно возрастает почти до 40 г/л. Можно

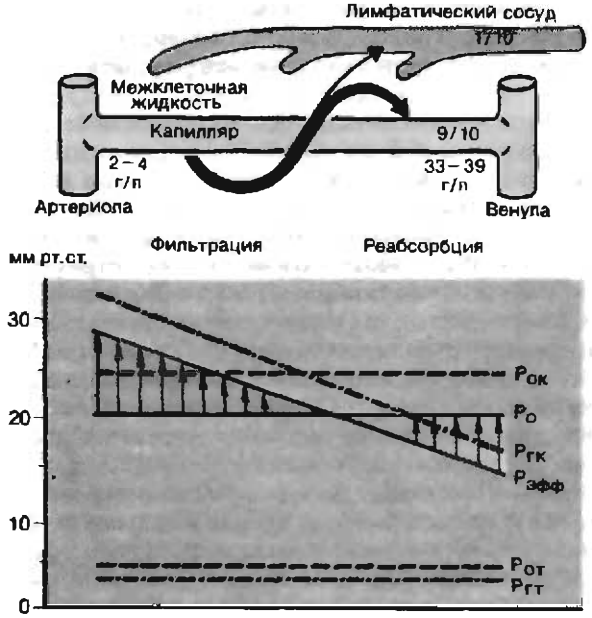


Рис. 20.22. Схема обмена жидкостью между кровеносным капилляром и межклеточным пространством в скелетной мышце. $P_{гк}$ – гидростатическое давление в капилляре; $P_{гт}$ – гидростатическое давление тканевой жидкости; $P_{ок}$ и $P_{от}$ – онкотическое давление в капилляре и тканевой жидкости соответственно; $P_{эфф}$ – эффективное трансмуральное фильтрационное давление; $P_{О}$ – суммарное онкотическое давление. Для упрощения схемы принято, что $P_{ок}$ и $P_{от}$ одинаковы на всем протяжении капилляров. Целые числа на нижнем рисунке указывают, насколько возрастает средняя концентрация белков от артериального конца капилляра к венозному, а дроби отражают относительный объем тканевой жидкости, который в норме реабсорбируется в капиллярах и удаляется по лимфатическим сосудам

считать, что *средняя концентрация белка* в интерстициальной жидкости организма составляет около 18–20 г/л, что соответствует величине *онкотического давления*, приблизительно **5 мм рт. ст.** (рис. 20.22).

Равновесие между внутрисосудистой и тканевой жидкостями. Исходя из приведенных данных, можно составить схему (правда, крайне упрощенную) *движения жидкости* между капиллярами и интерстициальным пространством.

В *артериальном* конце капилляра создается давление, направленное наружу и равное около 37,5 мм рт. ст. ($P_{гк}$ = 32,5 мм рт. ст. + $P_{от}$ = 5 мм рт. ст.). Ему противодействует давление, направленное внутрь капилляра; оно равно 28 мм рт. ст. ($P_{ок}$ = = 25 мм рт. ст. + $P_{гт}$ = 3 мм рт. ст.). Таким образом, **эффективное фильтрационное давление** составляет **9,5 мм рт. ст.** (рис. 20.22).

В *венозном* же конце капилляра давление, направленное наружу, равно 20 мм рт. ст. ($P_{гк}$ = = 15 мм рт. ст. + $P_{от}$ = 5 мм рт. ст.). Давление, направленное внутрь, в венозном конце такое же, как и в артериальном, т. е. 28 мм рт. ст. Следовательно, **эффективное реабсорбционное давление** равно **8 мм рт. ст.**

Дальнейшие расчеты можно упростить, допустив, что давление по ходу капилляров снижается равномерно, а все прочие факторы постоянны. В этом случае результирующее давление, направленное наружу, в норме будет равно *среднему фильтрационному давлению*, составляющему 28,5 мм рт. ст. ($P_{гк}$ = 23,5 мм рт. ст. + $P_{от}$ = = 5 мм рт. ст.); результирующее же давление, направленное внутрь, будет равно *среднему реабсорбционному давлению*, т. е. 28,5 мм рт. ст. Таким образом, фильтрация несколько превосходит реабсорбцию.

Под действием *эффективного фильтрационного давления* примерно 0,5% общего объема плазмы, протекающей через капилляры, переходит в области артериального конца капилляра в интерстициальное пространство. Поскольку *эффективное реабсорбционное давление* несколько меньше, чем фильтрационное, лишь 90% этого объема реабсорбируется в венозном конце капилляра, а остальное количество плазмы удаляется из интерстициального пространства через лимфатические сосуды (рис. 20.22).

Средняя **скорость фильтрации во всех капиллярах** организма составляет около **14 мл/мин**, или **20 л в сутки. Скорость реабсорбции** равна примерно **12,5 мл/мин**, т. е. 18 л в сутки. По лимфатическим сосудам оттекает 2 л в сутки.

При изменениях любого из факторов, влияющих на фильтрационно-реабсорбционное равновесие, оно обязательно нарушается. Особую роль в этом отношении играет *гидростатическое давление в капиллярах* ($P_{гк}$). При увеличении $P_{гк}$ фильтрационно-реабсорбционное равновесие сдвигается в сторону фильтрации, а при уменьшении – в сторону реабсорбции. На гидростатическое давление в капиллярах оказывает большое влияние *сопротивление прекапиллярных сосудов*. От этого сопротивления зависит также **число перфузируемых капилляров**, т. е. **площадь обменной поверхности** в той или иной сосудистой сети. На гидростатическое давление в капиллярах и фильтрационно-реабсорбционное равновесие влияет также посткапиллярное сопротивление, которое при состоянии покоя в четыре раза меньше прекапиллярного. Все эти параметры регулируются сосудодвигательными нервами, управляющими деятельностью прекапилляров и в меньшей степени посткапилляров. Благодаря такой *регуляции* поддерживается определенный уровень *внутрисосудистого объема плазмы* (см. с. 535).

Знание всех этих взаимоотношений позволяет понять, почему фильтрация и реабсорбция в капиллярах могут повышаться при самых различных состояниях. Так, *фильтрация возрастает* при об-

щем увеличении кровяного давления, расширении резистивных сосудов во время мышечной деятельности, переходе в вертикальное положение, увеличении объема крови вследствие вливаний различных растворов, повышении венозного давления (например, при сердечной недостаточности). Напротив, *реабсорбция увеличивается* при снижении кровяного давления, сужении резистивных сосудов, кровопотере и т. д. (рис. 20.23). Фильтрация повышается также при снижении *онкотического давления* плазмы (например, при гипопротеинемии) или при накоплении *осмотически активных веществ в интерстициальной жидкости*. Напротив, увеличение онкотического давления плазмы способствует реабсорбции.

Выход жидкости в интерстициальное пространство увеличивается и при *повышении проницаемости капилляров*. Это повышение может быть обусловлено, в частности, действием кининов, гистамина и подобных ему веществ, а также других агентов, выделяющихся при аллергических реакциях, воспалении, ожогах, ранениях и т. д. (см. с. 530). Давление, направленное в ткани (а именно под действием этого давления увеличивается фильтрация по всей длине капилляра), может повышаться при самых различных физиологических состояниях. Поэтому, казалось бы, чрезмерное накопление тканевой жидкости и возникновение **отеков** должны встречаться гораздо чаще, чем они имеют место в действительности. Эти нарушения не происходят отчасти благодаря тому, что интерстициальное пространство при относительно широком диапазоне давления *малорастяжимо*, что препятствует накоплению в нем жидкости. Кроме того, если в результате недостаточной реабсорбции в капиллярах тканевая жидкость начинает накапливаться, она *быстрее удаляется* по лимфатическим сосудам (см. ниже). Поскольку при этом из интерстициального пространства выводятся белки, онкотическое давление в нем падает, а это приводит к угнетению выхода воды в ткани и тем самым способствует поддержанию равновесия между внутрисосудистым и интерстициальным объемами жидкости.

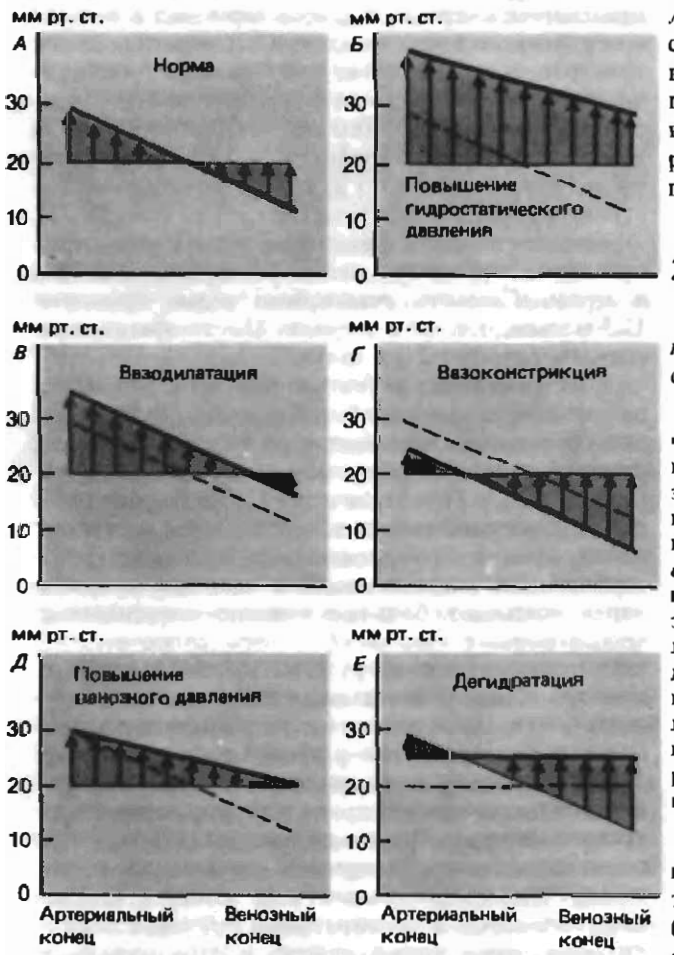


Рис. 20.23. Схема фильтрации и реабсорбции в капиллярах в различных физиологических и патологических условиях. В зависимости от значений $P_{эфф}$ и P_o фильтрационно-реабсорбционное равновесие в капиллярах смещается в сторону повышения либо фильтрации (*Б, В, Г*), либо реабсорбции (*Д, Е*)

20.7. Лимфатическая система

Лимфатические сосуды – это *дополнительная дренажная система*, по которой тканевая жидкость оттекает в кровеносное русло.

Строение лимфатической системы. Все ткани, за исключением поверхностных слоев кожи, ЦНС и костной ткани, пронизаны множеством *лимфатических капилляров*, образующих тончайшую сеть. Эти капилляры в отличие от кровеносных с одного конца замкнуты. Лимфатические капилляры собираются в более *крупные лимфатические сосуды*. Последние в нескольких местах впадают в вены; главные лимфатические сосуды, открывающиеся в вены, – это грудной и правый лимфатические протоки. Стенки лимфатических капилляров образованы однослойным эндотелием, через который легко проходят неорганические ионы, сахара, жиры и белки. В стенках более крупных лимфатических сосудов имеются гладкомышечные клетки и такие же клапаны, как в венах. По ходу этих сосудов расположены *лимфатические узлы* – «фильтры», задерживающие наиболее крупные частицы, находящиеся в лимфе.

Состав и количество лимфы. В норме **за сутки вырабатывается** около **2 л лимфы**, что соответствует тем 10% объема жидкости, которые не реабсорбируются после фильтрации в капиллярах. Лимфа образуется из тканевой жидкости. Среднее содержание белка в лимфе равно 20 г/л, хотя эта величина в разных органах значительно варьирует в зависимости от проницаемости кровеносных капилляров, составляя 60 г/л в печени, 30–40 г/л в желудочно-кишечном тракте и т. д. (см. выше). Лимфатические

сосуды служат важнейшими путями транспорта, по которым *всосавшиеся питательные вещества*, в частности жиры, переносятся *из* пищеварительного тракта [59].

Давление в терминальных лимфатических сосудах составляет около 1–2 мм рт. ст. В более крупных сосудах оно претерпевает значительные колебания вследствие спонтанной активности гладкомышечных волокон, и в некоторых случаях среднее давление может быть существенно выше. **Средняя скорость тока** лимфы относительно низка. В тех лимфатических сосудах, стенки которых содержат гладкомышечные клетки, лимфа продвигается благодаря *ритмичным сокращениям* этих клеток. Обратному току лимфы препятствуют клапаны. В лимфатических капиллярах и сосудах скелетных мышц ток лимфы обеспечивается также деятельностью так называемого *лимфатического насоса*, т. е. мышечными сокращениями. При этом лимфа, как и кровь в венах, передвигается по лимфатическим сосудам вследствие того, что временное повышение давления в окружающих тканях приводит к сдавливанию этих сосудов. Объемная скорость тока лимфы при мышечной работе может возрастать *в 15 раз* по сравнению с покоем.

Таким образом, основная функция лимфатической системы заключается *в удалении из интерстициального пространства* тех белков и других веществ, которые не реабсорбируются в кровеносных капиллярах. Препятствуя накоплению жидкости в тканевом пространстве при повышенной фильтрации в капиллярах (см. с. 524), лимфатическая система выполняет еще одну важную функцию – **дренажную**. После перевязки (в результате хирургического вмешательства) или закупорки (вследствие воспаления или других причин) лимфатических сосудов в тканях, расположенных дистальнее области нарушенного тока лимфы, развивается выраженный *местный отек* (так называемый лимфатический отек).

20.8. Регуляция регионального (локального) кровообращения

Основные особенности регуляции регионального кровообращения

Перфузия органов в условиях покоя. В табл. 20.5 приведены данные, характеризующие распределение общего сердечного выброса по сосудистым сетям различных органов человека в состоянии покоя. Здесь даны приближенные цифры, так как измерить органный кровоток у человека технически трудно. Сопоставление кровотока и потребления O_2 в различных органах показывает, что *чем интенсивнее обмен веществ в том или ином органе, тем выше расход крови в его сосудах* (хотя, если исходить из значений этих параметров, выраженных в процентах, прямой зависимости между этими величинами нет).

Регуляция регионального кровообращения. Приспособление местного кровотока к функциональным потребностям органов осуществляется главным образом путем изменений *сопротивления* току, сопровождающих изменения просвета сосудов, т. е. путем регуляции гидродинамического сопротивления. Поскольку гидродинамическое сопротивление обратно пропорционально радиусу сосудов в четвертой степени, изменения площади их просвета значительно сильнее влияют на кровоток, чем изменения давления (с. 502).

Теоретически возможный диапазон изменений объемной скорости кровотока в разных органах различен (рис. 20.24); он шире в органах, функциональные потребности которых значительно *варьируют* (скелетных мышцах, желудочно-кишечном тракте, печени, коже). Напротив, в таких жизненно важных органах, как головной мозг и почки, потреб-

Таблица 20.5. Скорости перфузии и поглощения O_2 в разных органах человека[1)]

Сосудистая область	Кровоток		Поглощение O_2		Масса	
	мл/мин	% от общего	мл/мин	% от общего	г	% от общей
Чревная	1400	24	58	25	2 800	4,0
Почечная	1100	19	16	7	300	0,4
Головной мозг	750	13	46	20	1 500	2,0
Сердце	250	4	27	11	300	0,4
Скелетные мышцы	1200	21	70	30	30 000	43,0
Кожа	500	9	5	2	5 000	7,0
Прочие органы	600	10	12	5	30 100	43,2
	5800	100	234	100	70 000	100,0

[1)] Масса 70 кг, площадь поверхности тела 1,7 м² (по Уэйду и Бишопу [23])

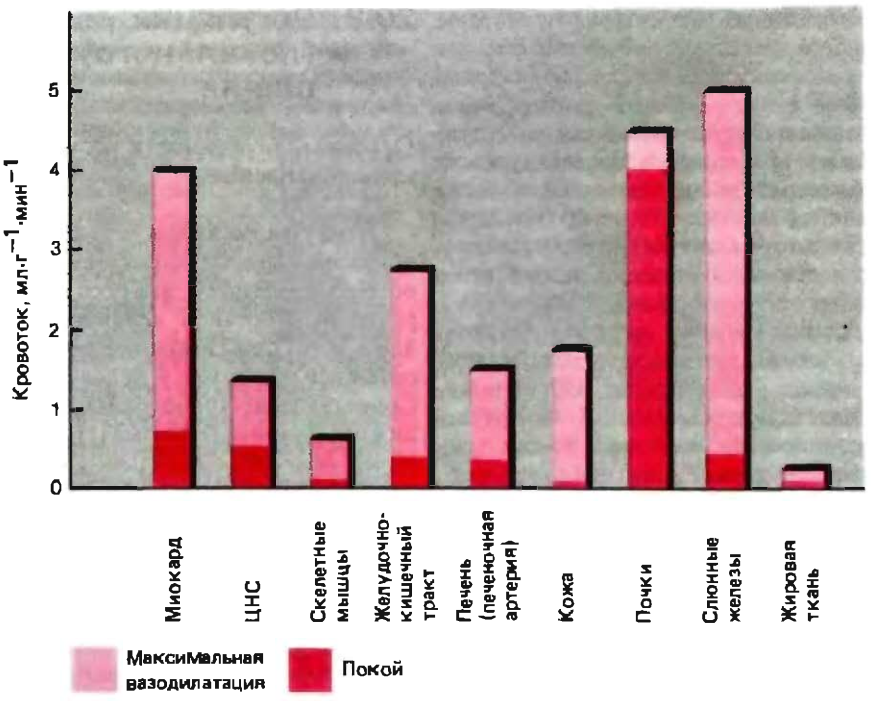


Рис. 20.24. Кровоток в различных органах в покое (*красные столбики*) и при максимальной вазодилатации (*розовые столбики*). Представлены средние данные для здорового взрослого человека с массой тела 70 кг. Кровоток, приходящийся на 1 г ткани, отражает также относительное сосудистое сопротивление в различных органах (по Mellander, Johansson с изменениями)

ности которых всегда высоки и *изменяются незначительно*, кровоток поддерживается на почти постоянном уровне при помощи специальных регуляторных механизмов. В таких органах даже при значительных колебаниях артериального давления и сердечного выброса кровоток изменяется очень мало в определенных пределах [22, 23, 35, 37, 42, 43, 54, 56, 58] (более подробно о кровотоке в различных органах см. с. 556).

Приспособительные изменения кровотока в периферических сосудах обусловлены как *локальными механизмами* [14, 55], так и *гуморальными и нервными факторами* [46, 50]. Влияния всех этих факторов на гладкую мускулатуру сосудов в разных органах различны. Часто несколько факторов действуют одновременно, оказывая *синергическое* (а иногда *антагонистическое*) действие на сосудистый тонус.

На рис. 20.25 схематично изображены влияния наиболее важных факторов на тонус сосудов скелетных мышц, кожи и внутренних органов. Более подробно эти влияния будут рассмотрены в следующих разделах.

Местные регуляторные механизмы

На степень сокращения мускулатуры сосудов оказывают *прямое* влияние некоторые вещества, необходимые для клеточного метаболизма (например, O_2) либо вырабатывающиеся в процессе метаболизма. Это влияние осуществляется за счет различных механизмов, многие из которых еще не раскрыты. Все они в совокупности обеспечивают **метаболическую ауторегуляцию периферического кровообращения**. Важнейшее функциональное значение метаболической ауторегуляции состоит в том, что она *приспосабливает местный кровоток* к функциональным потребностям органа. При этом метаболические сосудорасширяющие влияния доминируют над нервными сосудосуживающими эффектами и в некоторых случаях полностью подавляют их.

Недостаток кислорода. Снижение парциального давления O_2 в крови приводит к *расширению* сосудов. Предполагается, что изменения локального кровотока, связанные с местными метаболическими сдвигами, обусловлены изменениями *напряжения O_2 в артериолах: при усиленном метаболизме это напряжение снижается*, и наоборот. Для этого требуется, чтобы кислород мог диффундировать из артериолы (возможность такой диффузии экспериментально доказана) и реакция различных отделов артериолы *изменялась в соответствии с изменениями градиента напряжения O_2* по ее длине.

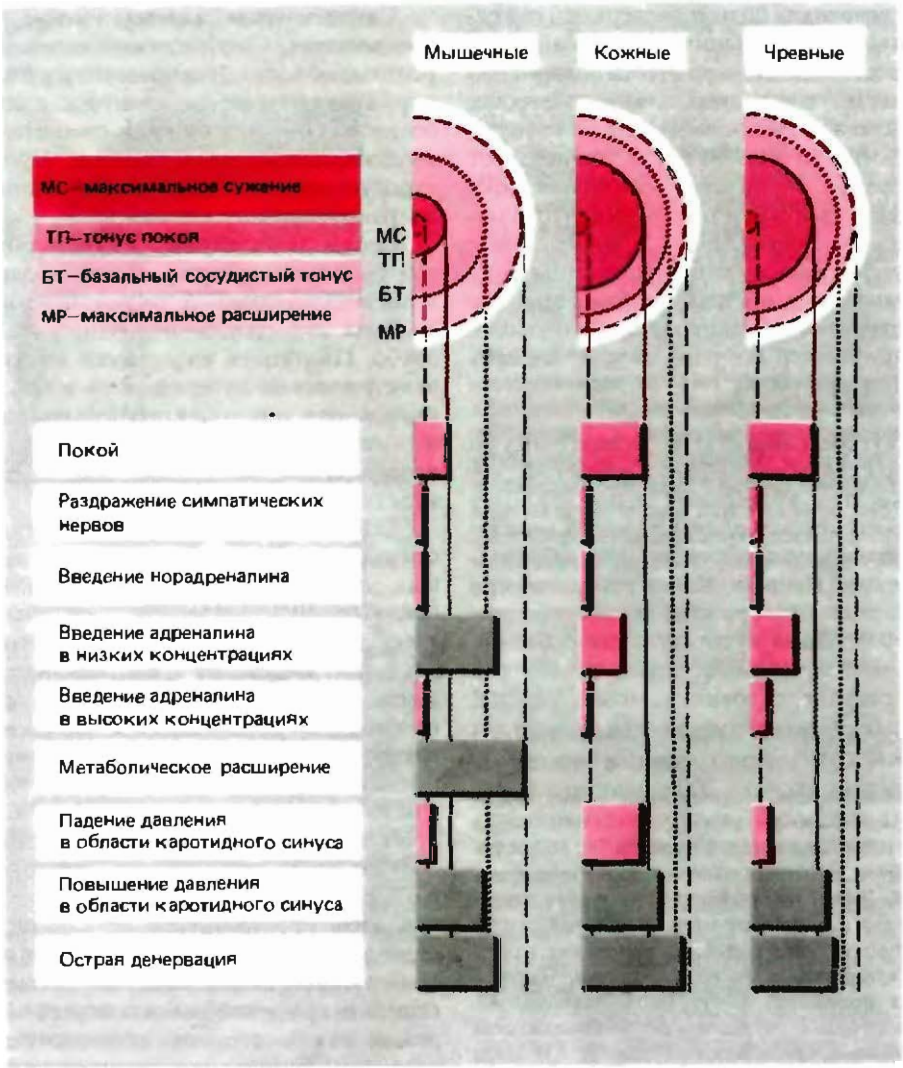


Рис. 20.25. Схема сосудистого тонуса в мышечных, кожных и чревных сосудах при различных физиологических и патологических состояниях. Соотношение между отдельными компонентами сосудистого тонуса в разных органах различно, поэтому один и тот же раздражитель может вызывать реакции разной интенсивности

Продукты метаболизма. Расширение сосудов наступает также при *местном повышении напряжения* CO_2 *и/или концентрации ионов* H^+. Из других метаболитов, образующихся в больших количествах при физической нагрузке, следует отметить *молочную кислоту*, оказывающую сосудорасширяющий эффект, опосредованный изменениями pH. Слабым сосудорасширяющим действием обладает *пируват*, сильным – *АТФ*, *АДФ*, *АМФ и аденозин*. Однако все эти вещества не могут вызвать такое выраженное расширение, какое наблюдается при мышечной деятельности (рис. 20.25). Вероятно, сосудорасширяющее действие оказывают и другие метаболиты. К факторам, влияющим на сосудистый тонус, предположительно относят также изменения внеклеточной концентрации осмотически активных веществ (в частности, калия), так как такие вещества наиболее быстро высвобождаются из работающих мышц [52] (с. 558).

Влияние метаболических процессов на диаметр сосудов может быть связано *непосредственно с диффузией* веществ, поскольку артериолы проходят внутри функционирующих тканей, т. е. в непосредственной близости от капилляров. Для объяснения реакций, обусловленных метаболическими факторами, нет необходимости привлекать «восходящие» аксон-рефлексы (см. с. 529) от капилляров области выделения метаболитов на артериолы.

Реактивная гиперемия. Если в эксперименте временно прекратить или уменьшить кровоснабжение мышцы, то восстановление кровотока сопровождается *превышением* его исходной скорости. Это так называемая реактивная гиперемия, степень которой зависит от *скорости метаболизма* в ткани и от *длительности ишемии*. Возможно, реактивная гиперемия обусловлена теми же механизмами, что и метаболическая вазодилатация. Если в эксперименте перенести венозную кровь от работающей или ишемизированной мышцы в сосуды, снабжающие покоящуюся мышцу, они расширяются. Это свидетельствует о *гуморальной* природе сосудорасширяющих факторов.

Миогенная ауторегуляция. Некоторые сосуды способны поддерживать *постоянную объемную скорость кровотока* при колебаниях давления. Эту способность можно считать одним из видов **миогенной («механогенной») ауторегуляции**; она обусловлена сокращениями гладких мышц сосудов при повышении давления и их расслаблением при его понижении (с. 505). Такая ауторегуляция особенно хорошо выражена в почечных сосудах, однако она действует и в сосудах головного мозга, сердца, печени, кишечника и скелетных мышц. В сосудах кожи она не обнаружена.

Эндогенная вазомоторика. *В артериолах, метартериолах и прекапиллярных сфинктерах* наблюдается эндогенная вазомоторика – ритмичные колебания тонуса [40]. Эти колебания не участвуют в приспособлении кровотока к потребностям тканей. В результате таких ритмичных сокращений мышц сосудов и сопутствующих изменений гидродинамического сопротивления сосудов в последних возникают *ритмичные колебания скорости кровотока*. Частота и амплитуда этих колебаний могут быть различными. Эндогенная вазомоторика обусловлена автоматизмом сокращений гладкомышечных волокон (см. с. 85) и не зависит от вегетативных нервных влияний.

Нервная регуляция

Нервная регуляция просвета сосудов осуществляется *вегетативной нервной системой*. Сосудодвигательные нервы относятся преимущественно к ее симпатическому отделу, хотя в некоторых сосудистых реакциях участвуют и парасимпатические волокна. Вегетативные нервы *иннервируют все кровеносные сосуды, кроме капилляров*, однако плотность и функциональное значение этой иннервации широко варьируют в различных органах сосудистой системы.

Бо́льшая часть постганглионарных *симпатических* волокон выделяет медиатор норадреналин (адренергические волокна). Холинергические симпатические волокна будут рассмотрены ниже.

Симпатические адренергические сосудосуживающие волокна. Сосудосуживающими называют эфферентные волокна, при повышении импульсации в которых увеличивается активное напряжение мышц сосудов. Они относятся к симпатическому отделу вегетативной нервной системы. Происхождение сосудосуживающих волокон и их топография подробно рассмотрены в гл. 16.

Сосудодвигательные волокна обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы *кожи, почек и чревной области. В головном мозгу* и *скелетных мышцах* эти сосуды иннервированы относительно слабо. Плотность иннервации вен обычно соответствует таковой артерий, хотя в целом «плотность» иннервации вен значительно меньше. Медиатором в симпатическом нервно-мышечном синапсе служит *норадреналин*, всегда вызывающий сокращение мускулатуры.

Степень сокращения мышц сосудов зависит непосредственно от частоты импульсации в эфферентных сосудодвигательных нервах. Сосудистый **тонус покоя** (с. 505) поддерживается благодаря **постоянному поступлению** по этим нервам **импульсов** с частотой 1–3 в 1 с (так называемая тоническая импульсация). При частоте импульсов, равной всего около 10 в 1 с, наблюдается *максимальное* сужение сосудов (рис. 20.26). Таким образом, увеличение импульсации в сосудодвигательных нервах приводит к вазоконстрикции, а уменьшение – к вазодилатации, причем последняя ограничена *базальным тонусом* сосудов (т. е. тем тонусом, который наблюдается в отсутствие импульсации в сосудосуживающих нервах либо при их перерезке; см. ниже). Поскольку даже в покое в сосудодвигательных волокнах имеется некоторая активность, **сосудистый тонус** – нейрогенное сокращение мышц сосудов – может быть изменен как в сторону *вазоконстрикции*, так и в сторону *вазодилатации*; последняя происходит без участия специальных сосудорасширяющих нервов.

В отсутствие сосудосуживающих нервных влияний периферическое сопротивление определяется **базальным тонусом** сосудов. Этот тонус в разных сосудистых областях различен. Так, в сосудах кожи базальный тонус (а следовательно, и периферическое сопротивление) меньше, чем в сосудах мышц (рис. 20.25 и 20.26). В принципе кожные и мышечные сосуды одинаково реагируют на раздражение вазоконстрикторных волокон, *однако при одной и той же частоте стимуляции этих волокон кожные сосуды суживаются в большей степени* (рис. 20.26). В связи с этим *периферическое сопротивление (а следовательно, и величина кровотока)* в сосудах кожи может варьировать в более широких пределах под действием изменений импульсации в сосудосуживающих нервах, чем сопротивление сосудов мышц; в то же время мышечные сосуды в значительно большей степени способны к *реакциям расшире-*

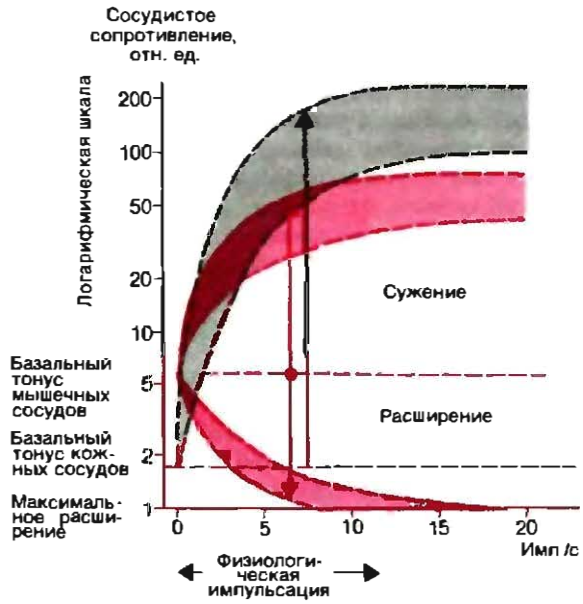


Рис. 20.26. Кривые, отражающие влияние активности эфферентных сосудодвигательных нервов на мышечные (*красные кривые*) и кожные (*черные кривые*) сосуды у кошки. В результате электрического раздражения симпатических нервов дистальнее области перерыва брюшного симпатического ствола кожные сосуды суживаются в большей степени, чем мышечные, базальный тонус которых высок. Тонус мышечных сосудов регулируется также холинергическими симпатическими вазодилататорами. Влияния этих двух типов сосудодвигательных волокон можно разделить методом фармакологического анализа: дигидроэрготамин блокирует сосудосуживающее действие адренергических волокон, а атропин сосудорасширяющий эффект холинергических (по Celander, Folkow с изменениями)

нии (рис. 20.26), механизм которых в настоящее время остается неясным. К возможным причинам расширения сосудов мышц относят действие *симпатических холинергических вазодилататоров* (см. ниже), а также возбуждение β-*рецепторов* этих сосудов катехоламинами (см. ниже).

Значение *тонической* активности сосудосуживающих нервов (тонуса покоя) для кровообращения наглядно проявляется, например, при *спинномозговой анестезии* или воздействиях *ганглиоблокаторами*, которыми устраняется эта активность. При этом вследствие расширения сосудов среднее артериальное давление падает до 40–60 мм рт. ст., т.е. до такого значения, при котором не обеспечивается достаточное кровоснабжение органов (это явление, называемое паралитическим падением кровяного давления, наблюдается также при спинальном шоке; см. разд. 20.12).

После пересечения симпатических нервов (*симпатэктомии*) в денервированных участках также наблюдается вазодилатация. При этом диаметр сосудов целиком определяется *базальным тонусом* (рис. 20.25). Этот тонус вначале низок, но через несколько дней после симпатэктомии он начинает нарастать и спустя несколько недель почти достигает исходного уровня (хотя волокна при этом не регенерируют). Такое увеличение базального тонуса связано, возможно, с тем, что после денервации сосудов *повышается* их *чувствительность* к *катехоламинам* и другим сосудосуживающим веществам, и степень сокращения мускулатуры сосудов возрастает.

Симпатические сосудорасширяющие волокна. У различных видов животных (в частности, у собак и кошек) существует особая система, иннервирующая только *прекапиллярные сосуды скелетных мышц*. Она берет начало от коры головного мозга. В покое импульсация в этих волокнах отсутствует. Их раздражение сопровождается расширением сосудов, причем в отличие от метаболической вазодилатации (с. 526) увеличение кровотока при этом обеспечивается, по-видимому, расширением не истинных капилляров, а *артериовенозных анастомозов, метартериол* или даже более крупных артериальных сосудов. Такие волокна возбуждаются при эмоциональных реакциях – тревоге, защите, страхе или ярости (с. 542). Если в дальнейшем начинается мышечная деятельность, то это первоначальное расширение сосудов сменяется (или дополняется) вазодилатацией *метаболического происхождения*. У человека такие холинергические сосудорасширяющие волокна пока не обнаружены, хотя расширение сосудов, предшествующее физической нагрузке, у него наблюдается (см. с. 544).

Парасимпатические холинергические сосудорасширяющие волокна. Сосуды *наружных половых органов* иннервируются парасимпатическими холинергическими волокнами. Последние активируются при половом возбуждении и вызывают выраженное расширение сосудов этих органов и увеличение кровотока в них. Холинергические сосудорасширяющие волокна иннервируют также *мелкие артерии* мягкой мозговой оболочки *головного мозга*. Функция этих волокон до сих пор не ясна.

Не существует единого мнения о том, иннервируют ли подобные волокна другие отделы сосудистого русла. Считается, что расширение сосудов желез *пищеварительного тракта* при раздражении секреторных нервов обусловлено главным образом влиянием *кининов*, выделяющихся при деятельности этих желез (см. ниже). Однако в данном случае нельзя полностью исключить и участие специфических парасимпатических холинергических сосудорасширяющих волокон.

Аксон-рефлексы. Механическое или химическое раздражение кожи может сопровождаться местным расширением сосудов. Эту реакцию относят к так называемым *аксон-рефлексам*. Было высказано предположение, что при раздражении тонких немиелинизированных кожных ноцицептивных волокон возбуждение распространяется не только в центростремительном направлении, т.е. к спинному мозгу (ортодромно), но также по эфферентным коллатеральным волокнам к артериолам иннервируемого данным нервом участку кожи (антидромно). Такая вазодилатация *не связана* с симпатической иннервацией кожных сосудов: она исчезает только после дегенерации ноцицептивных волокон, вызванной их отсечением от спинного

мозга. В то же время убедительных нейрофизиологических данных в пользу подобных атипичных «аксон-рефлексов» нет; вазодилатация вполне может быть обусловлена прямыми влияниями (выделением сосудорасширяющих веществ типа АТФ или вещества Р) из мембран-рецепторов. При этом нет необходимости предполагать наличие эфферентных коллатералей у афферентных волокон.

При *длительном холодовом воздействии* первоначальное сужение сосудов пальцев рук и ног сменяется их *периодическим расширением*. Некоторые исследователи полагают, что такие реакции также обусловлены ноцицептивными аксон-рефлексами. В пальцах сосуды расположены очень тесно, что связано с их участием в терморегуляции. При расширении этих сосудов повышается температура в окружающих тканях, и это предохраняет ткани от повреждения. Аксон-рефлексы на другие раздражители, возможно, служат механизмом *защиты от местных повреждающих воздействий*. Полагают, что аксон-рефлексы участвуют и в трехфазных последовательных реакциях организма на местные раздражители нарастающей интенсивности (например, в реакциях кожи на удар тупым предметом). При этом наблюдается следующая последовательность реакций: 1) местное *покраснение* кожи в области нанесения механического раздражения (механизм – расширение артериол); 2) *гиперемия* – более яркое покраснение окружающих тканей, появляющееся спустя примерно 30 с после раздражения (механизм – аксон-рефлекс); 3) *местный отек* или образование волдыря (механизм – повреждение стенок капилляров).

Влияние химических и гормональных факторов

Адреналин и норадреналин. Катехоламины адреналин и норадреналин постоянно выделяются в небольших количествах мозговым веществом надпочечников и циркулируют в крови. Эти **гормоны** оказывают генерализованное действие на мускулатуру сосудов. В то время как норадреналин служит главным медиатором сосудодвигательных нервов, гормональные влияния обусловлены главным образом адреналином. Из катехоламинов, секретируемых надпочечниками, 80% приходится на долю адреналина и лишь 20% составляет норадреналин. Реакции сосудов на эти два вещества могут быть различны. Так, адреналин может оказывать как сосудосуживающий, так и сосудорасширяющий эффект; кроме того, величина реакции мышц разных сосудов на адреналин различна в зависимости от их чувствительности к этому веществу.

Катехоламиновые рецепторы. Разнонаправленные влияния катехоламинов крови на мышцы сосудов объясняются наличием разных типов *адренорецепторов* – α и β. Эти рецепторы представляют собой участки мембраны сосудистых мышц, имеющие особое химическое строение. Возбуждение α-адренорецепторов сопровождается *сокращением* мускулатуры сосудов, а возбуждение β-адренорецепторов – ее *расслаблением*. **Норадреналин** действует преимущественно на α-адренорецепторы, а адреналин – и на α-, и на β-рецепторы. В большинстве кровеносных сосудов (если не во всех) имеются оба типа рецепторов, хотя их количество и соотношение в разных частях сосудистой системы могут быть различными. *Если* в сосудах *преобладают α-рецепторы, то адреналин вызывает их сужение*, а *если большинство составляют β-рецепторы, то он вызывает расширение*.

Следует также учитывать, что порог возбуждения β-адренорецепторов ниже, чем α-рецепторов, хотя при возбуждении и тех, и других преобладают эффекты α-рецепторов. Таким образом, в низких (физиологических) концентрациях адреналин вызывает *расширение* сосудов, а в высоких – *сужение*. Синтетическое производное норадреналина *изопропилнорадреналин* оказывает *высокоизбирательное возбуждающее действие* на β-адренорецепторы, однако подобные эндогенные вещества не обнаружены.

Существует большое количество так называемых *симпатолитиков* – фармакологических препаратов, более или менее избирательно блокирующих α- или β-адренорецепторы. При *блокаде α-адренорецепторов* подавляется сосудосуживающий эффект адреналина, поэтому при введении этого вещества в кровь наблюдается не повышение артериального давления – типичная реакция, обусловленная преобладанием α-рецепторов, а его снижение, связанное с сосудорасширяющим эффектом возбуждения неблокированных β-адренорецепторов («извращенная реакция на адреналин»). Блокада *β-адренорецепторов* не приводит к столь выраженным реакциям со стороны сосудистой системы. В терапевтической практике β-адреноблокаторы применяют главным образом для подавления симпатических влияний на частоту и силу сокращений сердца.

Ангиотензин II (см. с. 538)

Вазопрессин (см. с. 540)

Гистамин выделяется главным образом при *повреждении кожи и слизистых оболочек*, а также при *реакциях антиген–антитело*. Очевидно, он высвобождается в основном из базофильных гранулоцитов и тучных клеток поврежденных тканей. Гистамин вызывает местное расширение артериол и венул и повышает проницаемость капилляров (см. с. 524).

Калликреин-кининовая система. *Калликреин* представляет собой фермент, содержащийся в тканях и плазме обычно в неактивной форме. После активации калликреин расщепляет α_2-глобулин плазмы – *кининоген*, в результате чего образуется декапептид *каллидин*, превращающийся после отщепления лизина в нонапептид *брадикинин*. Брадикинин сохраняет активность лишь в течение нескольких минут, после чего разрушается *киназами I и II*. Киназа II идентична «конвертирующему ферменту», превращающему ангиотензин I в ангиотензин II.

Каллидин и брадикинин оказывают выраженный *сосудорасширяющий* эффект и увеличивают проницаемость капилляров.

Заметное расширение сосудов в железах желудочно-кишечного тракта при повышении их активности обусловлено в основном действием кининов. Эти же и подобные механизмы участвуют в повышении кровотока в сосудах кожи при потоотделении.

По-видимому, кинины играют роль в воспалительных и аллергических сосудистых реакциях (с. 555). Кроме того, с высвобождением кининов при повреждении ткани связывают чувство боли.

Почти во всех органах и тканях образуются *простагландины, простациклин* и *тромбоксан*. Эти вещества синтезируются из полиненасыщенных жирных кислот C_{20} – арахидоновой и линолевой, входящих в состав фосфолипидных фракций мембран, по пути, включающему образование промежуточного продукта – циклоэндопероксида.

Простагландины (PG) представляют собой гормоноподобные вещества. Существует несколько групп и подгрупп этих веществ с различными физиологическими эффектами. Так, PGA_1 и PGA_2 вызывают *расширение* артерий, особенно чревной области. Выделенный из мозгового вещества почек PGA_2, или *медуллин*, снижает артериальное давление и увеличивает почечный кровоток, а также выделение почками воды, Na^+ и K^+. Простагландины *группы E* также вызывают расширение сосудов при внутриартериальном введении и тормозят выделение норадреналина из окончаний симпатических нервов. PG *группы F* суживают сосуды и повышают артериальное давление.

Простациклин тормозит агрегацию тромбоцитов.

Тромбоксан способствует агрегации тромбоцитов и, кроме того, действует как сосудосуживающее вещество.

Ренин (см. с. 537)

Серотонин (5-гидрокситриптамин) содержится в больших количествах во внутренних органах и в тромбоцитах. Он оказывает *сосудосуживающий эффект* и повышает проницаемость капилляров. При выделении в желудочно-кишечном тракте серотонин усиливает моторику и секрецию пищеварительных соков – как путем сужения вен, так и благодаря увеличению проницаемости капилляров. Мощное сосудосуживающее влияние серотонина на артерии мягкой мозговой оболочки может играть роль в возникновении их спазмов (мигрени). Сосудосуживающее действие серотонина, выделяющегося при агрегации тромбоцитов, способствует закрытию сосуда и – при его повреждении – остановке кровотечения.

20.9. Регуляция системной гемодинамики

Основные принципы регуляции системного кровообращения

Адаптация кровообращения к сиюминутным потребностям организма осуществляется благодаря тесной взаимосвязи региональных и высших (супрарегиональных) механизмов.

Функциональные параметры кровообращения постоянно улавливаются **рецепторами,** расположенными в различных отделах сердечно-сосудистой системы. Афферентные импульсы от этих рецепторов поступают в **сосудодвигательные центры продолговатого мозга** (с. 542). Эти центры посылают сигналы как по эфферентным волокнам к **эффекторам** – сердцу и сосудам, так и в другие отделы ЦНС, ряд которых участвует в нейрогуморально-гормональной регуляции кровообращения [6, 10, 12, 22, 35, 42, 44, 54, 56].

Основные механизмы общей сердечно-сосудистой регуляции направлены на поддержание в сосудистой системе *градиента давления*, необходимого для нормального кровотока. Это осуществляется путем сочетанных изменений **общего периферического сопротивления и сердечного выброса.** Если в результате расширения резистивных сосудов падает общее периферическое сопротивление, то компенсаторно увеличивается сердечный выброс (это увеличение может быть достаточно существенным), и наоборот. В то же время, когда в результате повышенных потребностей в кровоснабжении каких-либо органов их сосуды расширяются, общее периферическое сопротивление, по крайней мере частично, поддерживается за счет сужения сосудов в других органах.

Существуют и другие важные адаптивные механизмы, влияющие на соотношение **емкости сосудов и объема крови.** От этого соотношения зависит *статическое давление крови.* Изменение тонуса емкостных сосудов в значительной степени влияет на емкость кровеносного русла [21, 46, 57]. Объем крови зависит как от уровня *капиллярной фильтрации и реабсорбции,* так и от соотношения между потреблением жидкости и *выделением ее почками.*

В зависимости от *скорости развития* адаптивных процессов все механизмы регуляции гемодинамики можно разделить на три группы: 1) *механизмы кратковременного действия;* 2) *механизмы промежуточного (по времени) действия;* 3) *механизмы длительного действия.*

Регуляторные механизмы кратковременного действия

К этим механизмам относятся преимущественно **сосудодвигательные реакции нервного происхожде-**

ния: 1) барорецепторные рефлексы (рефлексы на растяжение рецепторов давления); 2) **хеморецепторные рефлексы; 3) рефлекс на ишемию** ЦНС. Общей чертой всех этих рефлексов является **быстрое** развитие (время рефлекса порядка нескольких секунд). Такие реакции достаточно интенсивны, однако при постоянном (в течение нескольких дней) раздражении они либо полностью исчезают (барорецепторные рефлексы), либо ослабевают (хеморецепторные рефлексы, рефлекс на ишемию ЦНС). Нервные циркуляторные влияния дополняются действием **гормонов,** в том числе **адреналина, норадреналина** и с большим латентным периодом **вазопрессина.**

Барорецепторные рефлексы

Локализация артериальных барорецепторов. В стенках крупных внутригрудных и шейных артерий расположены многочисленные **баро-,** или **прессорецепторы,** возбуждающиеся при **растяжении** стенки сосуда под действием трансмурального давления. Важнейшими барорецепторными зонами являются области дуги аорты и каротидного синуса (рис. 20.27).

Чувствительные волокна от барорецепторов каротидного синуса идут в составе синокаротидного нерва – ветви *языкоглоточного нерва.* Барорецепторы дуги аорты иннервируются *левым депрессорным (аортальным) нервом,* а барорецепторы области отхождения плечеголовного ствола – *правым депрессорным нервом.* Как синокаротидные, так и аортальные нервы содержат также афферентные волокна от *хеморецепторов,* расположенных в каротидных тельцах (около области разветвления общей сонной артерии) и в аортальных тельцах (дуги аорты).

Зависимость импульсации артериальных барорецепторов от давления. Если сосудистую стенку растягивать под действием *постоянного* давления, то импульсация в барорецепторах будет *непрерывной,* причем кривая зависимости частоты этой импульсации от давления имеет почти S-образный характер. Участок наибольшего угла наклона этой кривой приходится на диапазон значений давления от 80 до 180 мм рт. ст. Барорецепторы действуют как *пропорционально-дифференциальные датчики:* на колебания артериального давления во время сердечного цикла они реагируют *ритмичными залпами разрядов,* частота которых изменяется тем больше, чем выше амплитуда и/или скорость нарастания волны давления. Вследствие этого частота импульсации в восходящей части кривой давления существенно больше, чем в более пологой нисходящей части (рис. 20.28). В результате такой «асимметрии» (более интенсивного возбуждения барорецепторов во время повышения давления)

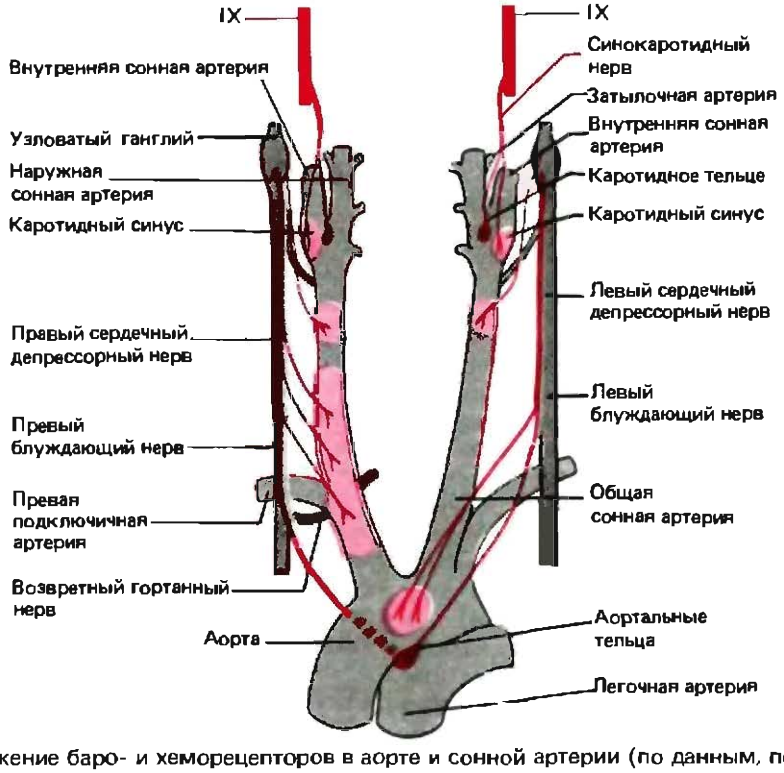


Рис. 20.27. Расположение баро- и хеморецепторов в аорте и сонной артерии (по данным, полученным на собаках и кошках). Области расположения барорецепторов показаны розовым цветом, а чувствительные волокна от этих рецепторов – красными линиями (по Милнору [18] с изменениями)

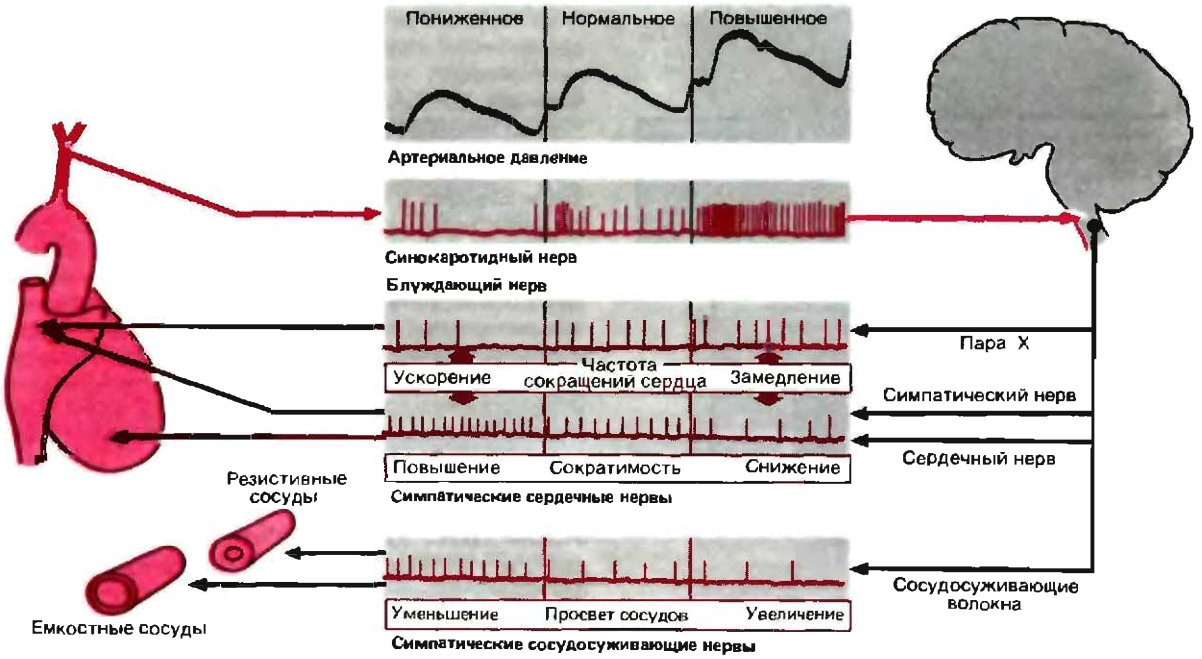


Рис. 20.28. Рефлекторные реакции с барорецепторов каротидного синуса. При снижении артериального давления активность барорецепторов падает, в результате рефлекторно повышается импульсация в сосудосуживающих и сердечных симпатических нервах, что приводит к увеличению периферического сопротивления и частоты сокращений сердца. Благодаря этому давление вновь возрастает. При чрезмерном повышении артериального давления возникают противоположные реакции. Подробнее см. в тексте (по Rushmer с изменениями)

средняя частота импульсации выше, чем при аналогичном постоянном давлении. Отсюда следует, что барорецепторы передают информацию не только о *среднем артериальном давлении*, но также об *амплитуде* колебаний давления и *крутизне* его нарастания (а следовательно, и о ритме сердца).

Влияние активности артериальных барорецепторов на кровяное давление и функцию сердца. Афферентные импульсы от барорецепторов поступают к *кардиоингибиторному и сосудодвигательному центрам* продолговатого мозга (с. 542), а также в другие отделы ЦНС. Эти импульсы оказывают **тормозное влияние на симпатические центры** и **возбуждающее на парасимпатические.** В результате снижается **тонус** симпатических сосудосуживающих волокон (или так называемый *вазомоторный тонус*), а также *частота и сила сокращений сердца* (рис. 20.28).

Поскольку импульсация от барорецепторов наблюдается в широком диапазоне значений артериального давления, их тормозные влияния проявляются даже при «нормальном» давлении. Иными словами, артериальные барорецепторы оказывают постоянное *депрессорное* действие. При повышении давления импульсация от барорецепторов возрастает, и сосудодвигательный центр затормаживается сильнее; это приводит к еще большему расширению сосудов, причем сосуды разных областей расширяются в разной степени. Расширение резистивных сосудов сопровождается **уменьшением общего периферического сопротивления,** а емкостных – **увеличением емкости кровеносного русла.** И то, и другое приводит к понижению артериального давления – либо непосредственно, либо в результате уменьшения центрального венозного давления и, следовательно, ударного объема (рис. 20.28). Кроме того, при возбуждении барорецепторов уменьшаются частота и сила сокращений сердца, что также способствует снижению артериального давления. При падении давления импульсация от барорецепторов уменьшается, и развиваются обратные процессы, приводящие в конечном счете к повышению давления.

Этот **ауторегуляторный гомеостатический механизм** действует по принципу *замкнутой цепи обратной связи* (рис. 20.29): сигналы, поступающие от барорецепторов при кратковременных сдвигах артериального давления, вызывают рефлекторные изменения сердечного выброса и периферического сопротивления, в результате чего *восстанавливается исходный уровень давления.*

Роль рефлексов с артериальных барорецепторов в нормализации кровяного давления особенно хоро-



Рис. 20.29. Блок-схема регуляции кровяного давления с участием артериальных барорецепторов. Стимулирующие эффекты обозначены знаком «+», тормозные – знаком «–»

шо видна в опытах по измерению артериального давления в течение суток (рис. 20.30). На кривых распределения полученных значений давления видно, что при *интактных* синокаротидных нервах *максимальная плотность* этих значений приходится на узкие пределы в области *«нормального» среднего давления* – 100 мм рт. ст. (максимум кривой). Если же в результате денервации барорецепторов гомеостатические регуляторные механизмы выключаются, то кривая распределения значений давления существенно растягивается как в сторону бóльших, так и в сторону меньших величин.

Все эти рефлекторные механизмы составляют важное звено в **общей регуляции кровообращения.** В этой регуляции артериальное давление – лишь одна из поддерживаемых констант.

Если в эксперименте искусственно вызвать *хроническую гипертензию*, то через несколько дней барорецепторы *адаптируются* к повышенному давлению, *полностью сохраняя* свои функции. В этих условиях ауторегуляторные механизмы, направленные на стабилизацию артериального давления, уже не приводят к его снижению; напротив, они поддерживают давление на высоком уровне, способствуя тем самым дальнейшему развитию патологических нарушений. Недавно были предприняты попытки использовать механизмы рефлекторной регуляции артериального давления для лечения больных с гипертензией, не поддающейся медикаментозной терапии. Для этого синокаротидные нервы подвергали постоянному или синхронизированному с пульсом раздражению через вживленные электроды (*«управляемое давление»*).

При *ударе* по области каротидного синуса или ее *сдавлении* извне барорецепторы возбуждаются, что приводит к снижению артериального давления и уменьшению частоты сокращений сердца. У пожилых людей с выраженным атеросклерозом при этом может резко упасть давление и возникнуть временная остановка сердца с потерей сознания (*синдром каротидного синуса*). В большинстве случаев через 4–6 с сердечный ритм восстанавливается, причем в первые моменты часто наблюдается атриовентрикулярный ритм (с. 456) и лишь затем восстанавливается нормальный синусовый ритм. Однако если остановка сердца продолжается слишком долго, может наступить смерть. Во время приступов *пароксизмальной тахикардии* (резко ускоренного пульса) иногда можно нормализовать ритм путем надавливания на область каротидного синуса с одной или с обеих сторон.

Влияние активности барорецепторов на другие отделы ЦНС. Увеличение импульсации, поступающей от барорецепторов к сосудодвигательным центрам продолговатого мозга, приводит к *торможению* некоторых отделов ЦНС. При этом дыхание становится более поверхностным, снижаются мышечный тонус и импульсация, поступающая по γ-эфферентам к мышечным веретенам, и ослабляются моносинаптические рефлексы. Для ЭЭГ характерна тенденция к синхронизации. У бодрствующих животных при сильном растяжении области каротидного синуса наблюдается снижение двигательной активности; иногда они даже засыпают.

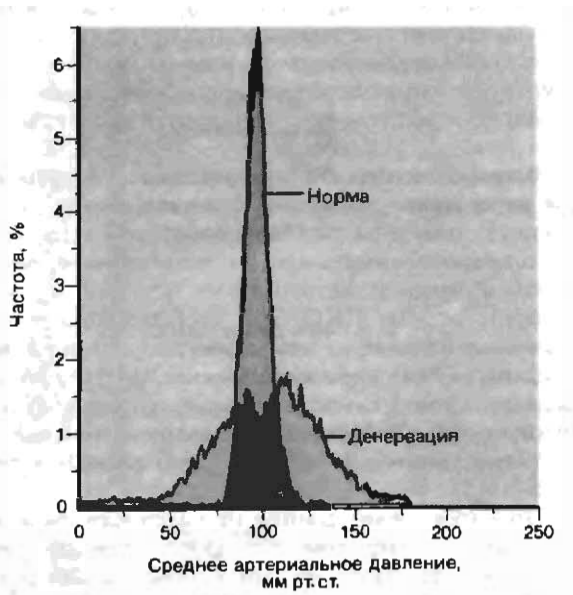


Рис. 20.30. Кривая распределения среднего артериального давления (регистрация в течение 24 ч) у собаки с интактными барорецепторами (норма) и через несколько недель после денервации барорецепторов (денервация) (по Гайтону [8])

Влияние активности барорецепторов на объем крови. Рефлекторные изменения тонуса пре- и посткапиллярных сосудов влияют на *эффективное гидростатическое давление* в капиллярах, сдвигая тем самым фильтрационно-реабсорбционное равновесие. При повышении артериального давления импульсация от барорецепторов увеличивается, что приводит к рефлекторной вазодилатации; в результате эффективное давление в капиллярах *возрастает*, и повышается скорость *фильтрации* жидкости в интерстициальное пространство.

При *снижении* импульсации от барорецепторов происходят обратные процессы. Все эти реакции начинаются, возможно, еще до того, как возникают приспособительные изменения общего периферического сопротивления и емкости сосудов.

В скелетных мышцах, характеризующихся значительной общей площадью поверхности капилляров и чрезвычайно вариабельным объемом интерстициального пространства, возможны довольно быстрые перемещения больших объемов жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное и наоборот. При тяжелой мышечной работе объем плазмы может за 15–20 мин снизиться на 10–15% вследствие расширения прекапилляров. Противоположный эффект – увеличение объема внутрисосудистой жидкости в результате реабсорбции из интерстициального пространства – наблюдается, например, при падении артериального давления. Этот процесс также развивается быстро, хотя через какое-то время уже становится невозможным отличить его от других регуляторных механизмов промежуточного типа действия (с. 537).

Рефлексы с рецепторов растяжения сердца

Рецепторы предсердий. В обоих предсердиях расположены **рецепторы растяжения.** Они подразделяются на два функционально важных типа: **рецепторы А-типа** возбуждаются при сокращении предсердий, а **рецепторы В-типа** – в конце систолы желудочков, причем их активность совпадает с восходящим фронтом v-волны на кривой давления в предсердиях (рис. 20.31). А-рецепторы реагируют на сокращение мускулатуры предсердий, а В-рецепторы – на ее пассивное растяжение (увеличение внутрипредсердного давления). Импульсы от рецепторов предсердий поступают по чувствительным волокнам *блуждающих нервов* к *циркуляторным центрам продолговатого мозга* и к другим отделам ЦНС.

Влияние сигналов от рецепторов предсердий на кровяное давление и деятельность сердца. Рефлекторные реакции, возникающие при возбуждении одних только В-рецепторов, во многом сходны с эффектами возбуждения барорецепторов. К этим реакциям относятся *торможение симпатического* и

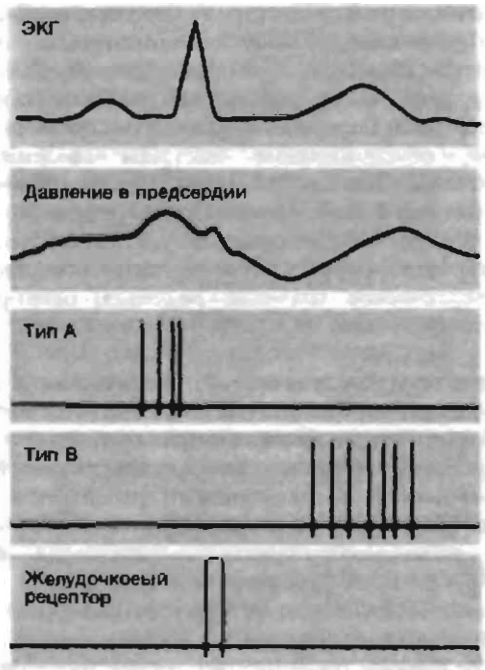


Рис. 20.31. Синхронная запись ЭКГ, давления в левом предсердии и импульсации от предсердных рецепторов типа А и В, а также желудочкового рецептора (по Paintal, цит. по [6])

возбуждение парасимпатического отделов циркуляторных нервных центров продолговатого мозга, сопровождающиеся соответствующими изменениями функций сердечно-сосудистой системы (см. выше). Импульсы от В-рецепторов оказывают особенно выраженное сосудосуживающее влияние на *почечные сосуды*, в то время как в рефлексах с артериальных барорецепторов участвуют преимущественно сосуды скелетных мышц. Таким образом, активность В-рецепторов, по-видимому, влияет главным образом на уровень почечной экскреции, зависящей в известной степени от *почечного кровотока*.

Рецепторы предсердий (а также рецепторы области входа крупных вен в правое предсердие, в функциональном отношении, очевидно, идентичные предсердным) играют также особую роль в регуляции *внутрисосудистого объема крови*. Это связано с их расположением, идеальным для восприятия степени наполнения сосудистой системы и динамики наполнения желудочков. Рецепторы предсердий и крупных вен очень чувствительны к этим параметрам, поэтому малейшие колебания внутрисосудистого объема крови вызывают изменения импульсации от этих рецепторов, поступающей, в частности, к *центрам осморегуляции в гипоталамусе*. Эти центры контролируют **секрецию** гормона **вазопрессина** (см. с. 540).

Сигналы от А-рецепторов (в отличие от В-рецепторов), очевидно, *повышают симпатический тонус*. Именно возбуждением этих рецепторов объясняют тахикардию, часто (но не всегда) возникающую в эксперименте при очень сильном растяжении предсердий, обусловленном быстрым введением в кровоток большого объема жидкости (**рефлекс Бейнбриджа**). Непостоянство этого рефлекса может быть связано с различиями в степени возбуждения А- и В-рецепторов в разных условиях эксперимента. Физиологическое значение рефлекса Бейнбриджа спорно.

Рецепторы желудочков. В желудочках также имеется некоторое количество **рецепторов растяжения.** Афферентные волокна от этих рецепторов, как и от рецепторов предсердий, идут в составе *блуждающих нервов*. Импульсация от рецепторов желудочков (рис. 20.31) регистрируется только во время фазы изоволюметрического сокращения (сразу после зубца R на ЭКГ; рис. 20.31).

Полагают, что в покое импульсы от рецепторов желудочков поддерживают *отрицательное хронотропное влияние* блуждающих нервов на сердечный ритм и при очень сильном растяжении желудочков вызывают рефлекторную брадикардию и вазодилатацию, однако физиологическое значение этих реакций еще не выяснено.

Внутривенное введение некоторых *фармакологических* препаратов, например алкалоидов чемерицы (veratrum), никотина, серотонина и т. п., приводит к рефлекторной *брадикардии* и *вазодилатации*, в результате чего кровяное давление падает (**рефлекс Бецольда–Яриша**) и наступает *остановка дыхания*. Аналогичные реакции со стороны сердца и сосудов наблюдаются также при введении этих веществ в левую венечную артерию или их нанесении на поверхность левого желудочка (**коронарный хеморефлекс**). Остановка дыхания связана с действием этих агентов на рецепторы легких.

Рефлексы с артериальных хеморецепторов

Рефлексы с хеморецепторов аортальных и синокаротидных телец (см. рис. 20.27) на сердечно-сосудистую систему нельзя отнести, подобно рефлексам с барорецепторов, к *истинной ауторегуляции кровообращения*, так как адекватными раздражителями для хеморецепторов служат снижение напряжения O_2 и повышение напряжения CO_2 (или увеличение концентрации ионов H^+) в крови. Импульсы от хеморецепторов поступают как в «дыхательные» (с. 594), так и в «циркуляторные» центры продолговатого мозга, в результате чего возникают рефлекторные реакции, часто носящие противоположный характер [12, 44].

Влияние изменений дыхания на гемодинамику можно исключить в опытах по искусственной вентиляции легких. В этих условиях было обнаружено, что *возбуждение хеморецепторов* приводит к **снижению частоты сокращений** сердца и **сужению сосудов** в результате прямого действия на циркуляторные центры продолговатого мозга. При этом эффекты, связанные с сужением сосудов, преобладают над последствиями снижения сердечного выброса, и вследствие этого *артериальное давление повышается*. Те же реакции наблюдаются и в том случае, если вследствие понижения артериального давления уменьшается кровоток в области синокаротидных и аортальных телец. Эти механизмы (так же, как и снижение импульсации от барорецепторов) препятствуют дальнейшему падению давления.

В естественных условиях на эти реакции накладываются влияния, связанные с дыханием, а также, возможно, прямое действие на сосуды. Так, при недостатке O_2 во вдыхаемом воздухе *местное расширение сосудов*, наступающее в результате гипоксии (см. с. 526), преобладает над рефлекторным сужением; кроме того, *частота сокращений сердца* (а следовательно, и *сердечный выброс*) *увеличивается*.

Реакция на ишемию ЦНС

Реакция на ишемию ЦНС заключается в *возбуждении циркуляторных центров продолговатого мозга*, сопровождающемся преимущественно *сужением сосудов* и повышением артериального давления. Эта реакция возникает при недостаточном кровоснабжении головного мозга, падении артериального давления, снижении содержания кислорода в артериальной крови или нарушении мозгового кровообращения вследствие сосудистой патологии. *Повышение концентрации* H^+ *и* CO_2 (а также, возможно, других метаболитов) приводит к возбуждению центров продолговатого мозга – либо в результате прямого действия на *ретикулярную формацию*, либо вследствие влияния внеклеточной концентрации H^+ на хеморецепторные области поверхности ствола мозга (этот же механизм участвует в регуляции дыхания; см. с. 599). Возможно, при снижении содержания кислорода в артериальной крови возникают также рефлекторные реакции, связанные с раздражением артериальных хеморецепторов. Интенсивность реакции на ишемию ЦНС зависит от степени нарушения кровоснабжения головного мозга. Так, при крайне выраженной недостаточности кровоснабжения почечный кровоток в результате сужения почечных сосудов может упасть настолько, что прекратится мочеотделение. В результате *артериальное давление* повышается *до 250 мм рт. ст.* и более.

Влияние адреналина и норадреналина на сердечно-сосудистую систему

Мозговое вещество надпочечников иннервируется точно так же, как и симпатические ганглии, поэтому при различных воздействиях, приводящих к возбуждению симпатических циркуляторных центров продолговатого мозга (или любых других влия-

ниях, вызывающих стимуляцию симпатической системы), начинается *усиленное выделение адреналина и норадреналина из надпочечников*. В условиях покоя скорость выделения катехоламинов довольно низка, а при экстремальных условиях она может повышаться в 50 раз.

Адреналин. *Циркулирующий* в крови адреналин вызывает главным образом **снижение общего периферического сопротивления** вследствие возбуждения β-адренорецепторов. Поскольку реакции разных сосудов на адреналин различны в зависимости от соотношения в них α- и β-рецепторов, при этом наступает **перераспределение сердечного выброса** (с. 530). Кровоток в скелетных мышцах возрастает, а в сосудах кожи и чревной области снижается (см. рис. 20.25). В то же время *сердечный выброс* увеличивается в результате повышения ударного объема и частоты сокращений сердца. При этом среднее артериальное давление либо не меняется, либо изменяется незначительно. Подобные реакции наблюдаются при *физической нагрузке или эмоциональном возбуждении*. В экстремальных ситуациях (например, при *кровотечении* или *сильном эмоциональном стрессе* – тревоге, страхе, ярости) концентрация адреналина в крови может достигать такого высокого уровня, при котором *преобладают* возбуждение α-рецепторов и *сужение сосудов* (см. рис. 20.25).

Норадреналин. Норадреналин, *циркулирующий* в крови в надпороговых концентрациях, приводит только к **увеличению системного периферического сопротивления** (см. рис. 20.25). В результате артериальное давление возрастает, импульсация от барорецепторов увеличивается и наступает *рефлекторное* снижение частоты сокращений сердца. Замедление ритма сердца, а также уменьшение ударного объема приводят к понижению сердечного выброса. Однако даже при максимальной секреторной активности мозгового вещества надпочечников количество вырабатываемого ими норадреналина, по-видимому, слишком мало для того, чтобы вызвать реакции сердечно-сосудистой системы, подобные нейрогенным.

Промежуточные (по времени) регуляторные механизмы

К промежуточным (по времени) регуляторным механизмам относятся: 1) *изменения транскапиллярного обмена*; 2) *релаксация напряжения стенок сосудов*; 3) *ренин-ангиотензиновая система*. Для того чтобы эти механизмы начали действовать, требуются минуты, а для их максимального развития – часы.

Изменения транскапиллярного объема. На фильтрационно-реабсорбционное равновесие в капиллярах влияют не только рефлекторные сосудодвигательные реакции, изменяющие преимущественно кровоток в мышцах (с. 535). Кровообращение во всех капиллярах зависит от давления в разных отделах кровеносной системы (подробнее см. с. 521). Увеличение артериального и/или венозного давления, как правило, сопровождается повышением давления в капиллярах; в результате *фильтрация* жидкости в интерстициальное пространство *возрастает*, а *внутрисосудистый объем снижается*. Поскольку среднее давление наполнения, венозный возврат и ударный объем тесно взаимосвязаны (см. с. 517), это снижение внутрисосудистого объема жидкости приводит к *уменьшению артериального давления*. Напротив, при падении давления происходят обратные изменения: *реабсорбция в капиллярах возрастает*, артериальное давление повышается.

Релаксация напряжения в сосудистой стенке. Поскольку артериальное давление связано с давлением наполнения, оно повышается при увеличении внутрисосудистого объема крови. Однако этому повышению давления в известной степени препятствует *релаксация напряжения сосудов* (с. 505). Благодаря этой особенности при растяжении сосудов под действием повышенного давления их растяжимость постепенно возрастает. При уменьшении внутрисосудистого объема жидкости происходят обратные процессы, приводящие к повышению артериального давления. Эти свойства сосудистой стенки носят название *релаксации напряжения и обратной релаксации напряжения*. Они особенно выражены у емкостных сосудов. Благодаря этим свойствам давление в сосудистой системе даже после значительных изменений внутрисосудистого объема жидкости через 10–60 мин почти возвращается к исходному уровню.

Ренин-ангиотензиновая система. Ренин – это фермент, который вырабатывается и хранится в юкстагломерулярных клетках почек. Высвобождаясь в кровь, этот фермент расщепляет *ангиотензиноген* (α_2-глобулин), синтезирующийся в печени. В результате образуется декапептид *ангиотензин I*. Под действием «конвертирующего фермента» плазмы ангиотензин I превращается в октапептид *ангиотензин II*; эта реакция протекает преимущественно в сосудах легких. Ангиотензин II расщепляется *ангиотензиназами* на неактивные пептиды (рис. 20.32).

При снижении кровоснабжения почек любой этиологии – будь то в результате падения артериального давления, сужения почечных сосудов или их патологических изменений – выделение ренина увеличивается (рис. 20.32). По-видимому, это происходит также при снижении импульсации от барорецепторов предсердий и артерий в результате уменьше-



Рис. 20.32. Последовательность реакций вовлечения ренин-ангиотензиновой системы в регуляцию кровяного давления

ния внутрисосудистого объема жидкости. Полагают, что выброс ренина стимулируется также изменениями концентраций *электролитов* в крови, в частности гипонатриемией [27, 28].

Ангиотензин II оказывает очень сильное *прямое суживающее действие* на артерии и менее сильное на вены. Кроме того, он возбуждает центральные и периферические *симпатические структуры*. В результате периферическое сопротивление и кровяное давление повышаются. Кроме того, ангиотензин II служит главным стимулятором выработки альдостерона в коре надпочечников (с. 541).

Для того чтобы действие ренин-ангиотензиновой системы достигло максимума, требуется около 20 мин; затем оно продолжается в течение длительного времени, ослабнув лишь незначительно. Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в нормализации кровообращения *при патологическом снижении артериального давления и/или объема крови*. Возможно, она участвует также *в мотивации жажды:* при увеличении содержания ренина и ангиотензина в крови чувство жажды усиливается и наоборот. Этим объясняется возникновение жажды после серьезной кровопотери.

Можно предполагать, что с ренин-ангиотензиновой системой связан один из видов *почечной гипертензии*, поскольку при этом состоянии концентрации ренина и ангиотензина в крови существенно повышаются.

Регуляторные механизмы длительного действия

В настоящее время к долговременной регуляции гемодинамики относят механизмы, влияющие главным образом на соотношение между *внутрисосудистым объемом крови* и *емкостью сосудов*. Эти параметры могут изменяться двумя различными путями. Изменения емкости сосудов в соответствии с объемом крови могут происходить за счет *сосудодвигательных рефлексов* (см. с. 533), *релаксации напряжения сосудов* (с. 505 и действия *ренин-ангиотензиновой системы* (см. выше). Все эти механизмы относятся к кратковременной или промежуточной (по времени) регуляции. Напротив, внутрисосудистый объем крови изменяется в соответствии с емкостью сосудов за счет изменения *транскапиллярного обмена жидкости*. Однако физиологическое значение таких изменений ограничено, так как при этом жидкость обменивается лишь между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами (важнейшие внеклеточные водные пространства). В норме *объем внеклеточного водного пространства* может *изменяться* только в результате смещения равновесия между **суммарным потреблением жидкости** (т. е. поступлением жидкости в желудочно-кишечный тракт за вычетом всех потерь воды, кроме выведения с мочой) и **выделением жидкости почками.** Таким образом, регуляция внеклеточного объема жидкости чрезвычайно важна не только для поддержания *водно-солевого равновесия*, но и для *деятельности сердечно-сосудистой системы*. В этой регуляции участвуют следующие механизмы: 1) *почечная система контроля за объемом жидкости;* 2) *система вазопрессина;* 3) *система альдостерона.*

Почечная система контроля за объемом жидкости. Функции этой системы, связанные с артериальным давлением, схематично изображены на рис. 20.33. Перечислим основные эффекты.

Повышение кровяного давления имеет несколько основных следствий: 1) возрастает выведение жидкости почками; 2) в результате увеличенного выведения жидкости снижается объем внеклеточной жидкости и, следовательно, 3) уменьшается объем крови; 4) уменьшение объема крови приводит к снижению среднего давления наполнения, что сопровождается 5) падением венозного возврата и сердечного выброса; 6) вследствие уменьшения сердечного выброса артериальное давление снижается до исходного уровня.

При *падении артериального давления* происходят *обратные* процессы: почечная экскреция уменьшается, объем крови возрастает, венозный возврат и сердечный выброс увеличиваются и артериальное давление вновь повышается.

Следует отметить, что на артериальное давление в таких случаях влияют не только изменения сердеч-

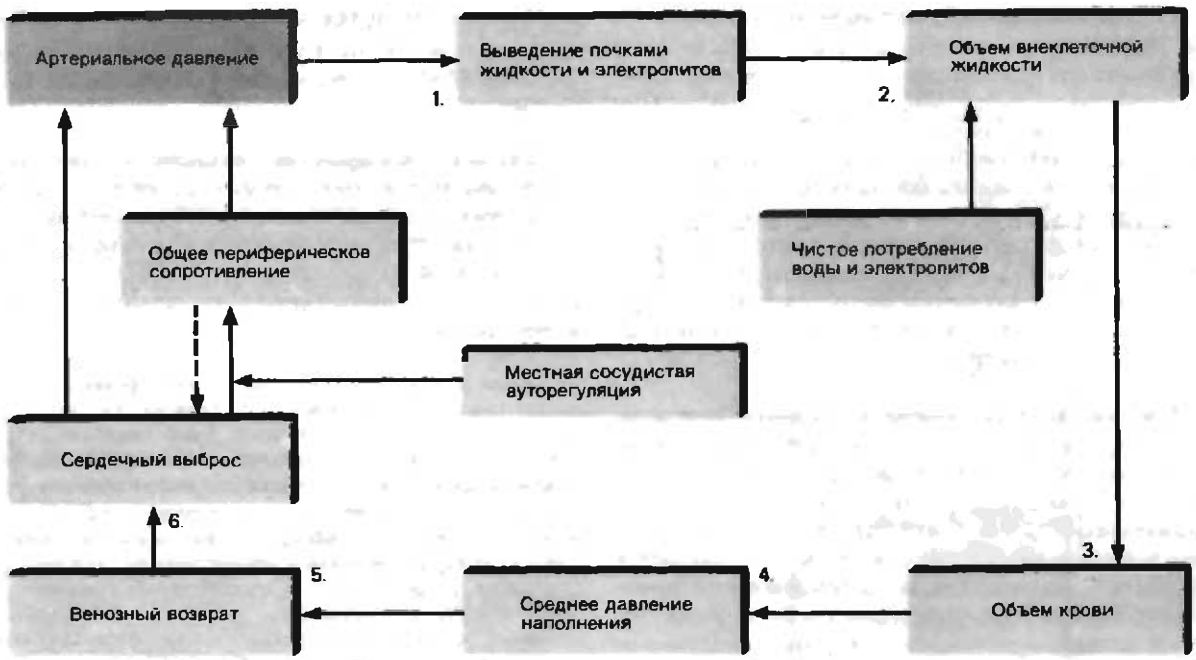


Рис. 20.33. Блок-схема почечной системы регуляции объема, относящейся к системам регуляции кровяного давления длительного действия (по Гайтону [8] с изменениями)

ного выброса, но и изменения *общего периферического сопротивления* ($P = \dot{V} \cdot R$). Такой сопряженный сдвиг обусловлен изменениями периферического сопротивления в некоторых резистивных сосудах, обладающих свойством ауторегуляции (с. 505). При этом **ауторегуляторные реакции** на колебания объемной скорости кровотока вызываются изменениями давления, и в результате сами эти изменения *усиливаются* в 5–10 раз. Таким образом, незначительное (на 2–3%) постоянное повышение объема внеклеточной жидкости может привести к *повышению кровяного давления почти на 50%* [8, 34, 37].

Представлениям о существовании подобных механизмов регуляции не противоречит тот факт, что быстрое изменение объема крови (при введении больших количеств жидкости) *не сопровождается* существенным *повышением артериального давления*. В подобных случаях увеличение давления компенсируется включением рефлекторных механизмов кратковременной регуляции, а избыточная жидкость выводится почками прежде, чем произойдет адаптация нервных механизмов к новым условиям. Если в опыте на животном выключить нервную регуляцию давления, то при введении жидкости существенно повысятся сердечный выброс и артериальное давление; в дальнейшем по мере выведения жидкости вследствие временного увеличения почечной секреции эти величины постепенно нормализуются. У человека *повышенное давление* часто можно снизить путем назначения диуретиков, *понижающих объем внеклеточной жидкости*.

Связь между кровяным давлением и выведением жидкости почками. Эффективность почечной системы регуляции давления зависит от того, насколько изменяется выведение жидкости почками при его колебаниях. Рис. 20.34 иллюстрирует результаты опытов, в которых потребление воды и электролитов менялось по отношению к исходному равновесному уровню (точка А). Крутой подъем кривой выделения мочи от точки А, соответствующей нормальному среднему давлению (100 мм рт. ст.), свидетельствует о том, что даже *очень небольшое повышение артериального давления* сопровождается *существенным увеличением выделения жидкости почками*. При возрастании давления на 1 мм рт. ст. выделение воды почками повышается на 100%. Это означает, что *при увеличении давления примерно на 10 мм рт. ст.* почечная экскреция должна возрасти приблизительно в 6 раз. Падение артериального давления ниже нормального уровня сопровождается резким снижением выделения мочи вплоть до его полного прекращения. Физиологическое значение этих процессов для регуляции давления состоит в том, что существенные изменения выделения жидкости почками приводят к соответствующим сдвигам объема внеклеточной жидкости, которые при последовательном участии описанных выше механизмов способствуют возврату артериального давления к исходному уровню.

Влияние повышенного потребления жидкости. Из рис. 20.34 видно также, что даже при существенных колебаниях потребления жидкости среднее артериальное давление изменяется *незначительно*. При однократном избыточном поступлении воды давление и выделение жидкости сначала повышаются, а затем быстро восстанавливаются до прежнего равновесного уровня. Если же избыточное потребление воды происходит в течение длительного времени, то равновесие между приходом и расходом жидкости устанавливается на новом уровне; при этом среднее артериальное давление повышается весьма незначительно.

Чувствительность почечной системы контроля. Как расположение, так и форма кривой выделения мочи могут существенно *различаться* у разных *индивидов*. При смещении этой кривой параллельно горизонтальной оси равновесие между поступлением и выделением жидкости (точка А) сдвигается в область бóльших или меньших значений *артериального давления*, причем *чувствительность* почечной системы регуляции давления при этом *не меняется*. Подобные сдвиги наблюдаются при **сосудодвигательных реакциях.** На расположение и форму кривой выделения мочи влияют также гормоны (АДГ и альдостерон) и другие факторы (простагландины, кинины, ангиотензин и т. д.), хотя эти чрезвычайно сложные связи до конца не ясны. Возможно, подобными влияниями объясняется (по крайней мере частично) тот факт, что активность изолированной почки значительно меньше изменяется при колебаниях артериального давления (штриховая кривая на рис. 20.34), чем экскреция почки in situ.

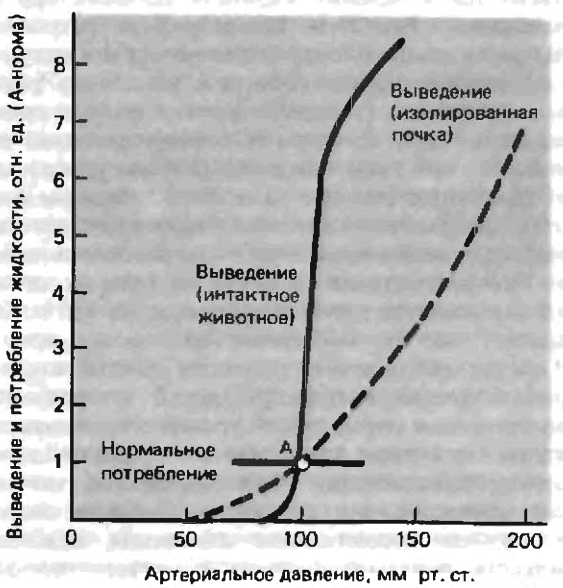


Рис. 20.34. Зависимость выделения мочи от среднего артериального давления — один из длительных механизмов регуляции кровообращения с участием почечной системы регуляции объема (по Гайтону [8])

Эффекты вазопрессина. Вазопрессин, или *антидиуретический гормон (АДГ)* (с. 390), в средних и высоких дозах оказывает *сосудосуживающее действие*, наиболее выраженное на уровне артериол. Однако главным эффектом этого гормона является регуляция *реабсорбции воды* в дистальных канальцах почек (подробнее см. с. 807).

Ранее считалось, что вазопрессин в физиологических концентрациях не оказывает действия на сосуды. Однако недавно в опытах на животных было показано, что по крайней мере при значительном **падении артериального давления** из задней доли гипофиза выбрасывается достаточно большое количество вазопрессина, действующего непосредственно на гладкие мышцы сосудов и вызывающего их сокращение. *Общее периферическое сопротивление* при этом возрастает, что способствует повышению и стабилизации артериального давления. В нормальных условиях эффект вазопрессина «маскируется» нервными регуляторными влияниями, и его можно выявить только после денервации аортальных барорецепторов. Однако в отличие от нервных влияний, преобладающих в первые моменты, действие гормонов на сосуды со временем не ослабевает, поэтому при *хронических нарушениях* сосудосуживающий эффект вазопрессина может иметь важное значение для регуляции кровообращения [34].

Вазопрессин играет особую роль в регуляции объема жидкости, так как рефлекторные изменения содержания этого гормона участвуют в поддержании объема *внутрисосудистого водного пространства*. При увеличении объема крови импульсация от рецепторов предсердий возрастает, и в результате через 10–20 мин выделение вазопрессина снижается. Это приводит к увеличению выделения жидкости почками. При падении же артериального давления происходят обратные процессы: выброс вазопрессина увеличивается, и выделение жидкости уменьшается. Этот **рефлекс на внезапные изменения внутрисосудистого объема крови,** служащий для регуляции объема жидкости, называют **рефлексом Гауэра–Генри** [7].

Эффекты альдостерона. Под действием альдостерона увеличивается *канальцевая реабсорбция* Na^+ (а вследствие этого, по закону осмоса, и воды). Альдостерон увеличивает также *секрецию* почками K^+ и H^+. Таким образом, этот гормон способствует повышению содержания в организме натрия и внеклеточной жидкости (подробнее см. с. 404 и 797). В то же время альдостерон повышает *чувствительность гладких мышц сосудов к вазоконстрикторным агентам*, усиливая тем самым прессорное действие ангиотензина II.

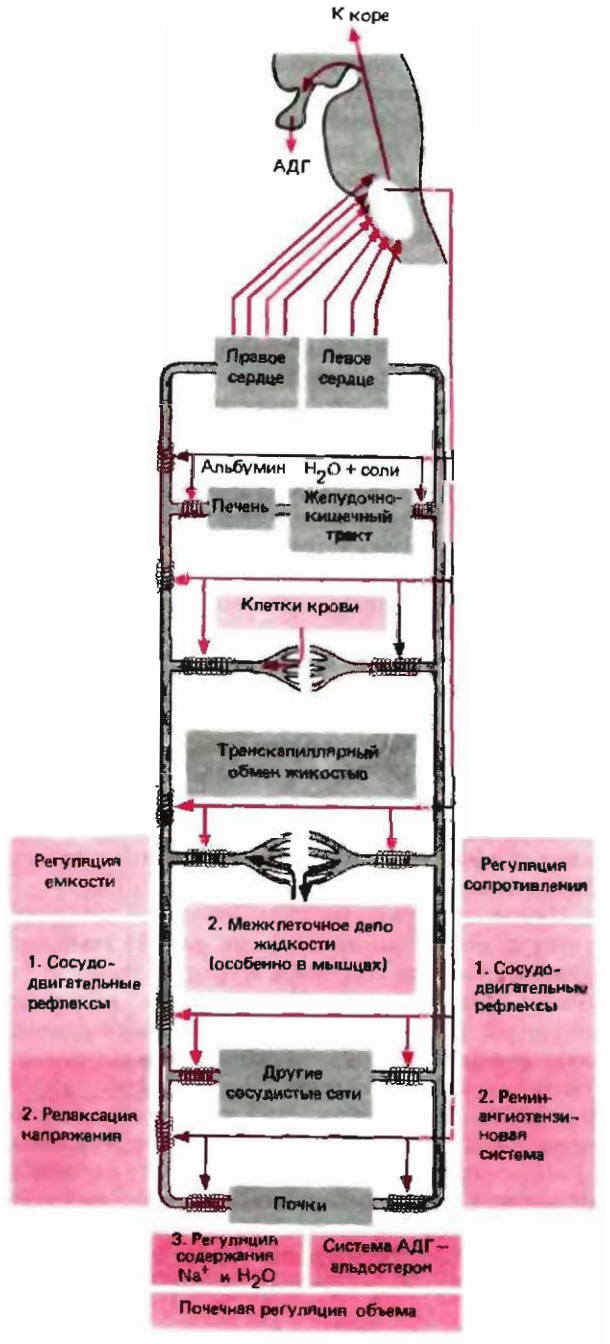


Рис. 20.35. Схема регуляции сопротивления и емкости сосудов и объема крови. Соответствие внутрисосудистого объема и емкости сосудов поддерживается благодаря трем «линиям обороны», которые вводятся в действие в следующей последовательности: 1) приспособление емкости сосудов к имеющемуся объему крови (преимущественно благодаря нервным механизмам); 2) изменение соотношения между внутрисосудистым и межклеточным водными пространствами; 3) регуляция (преимущественно гуморальная) выделения воды и электролитов почками (по Фолкоу и Нейлу [6] с изменениями)

Ангиотензин II в свою очередь является наиболее мощным *стимулятором секреции альдостерона*. При активации ренин-ангиотензиновой системы (с. 537) концентрация альдостерона в крови повышается. С учетом такой тесной взаимосвязи между ренином, ангиотензином и альдостероном их эффекты часто объединяют в одном названии – *ренин-ангиотензин-альдостероновая система*.

Циркуляторные эффекты альдостерона начинают проявляться лишь спустя несколько часов и достигают максимума через несколько дней. Чрезмерная продукция альдостерона, или *гиперальдостеронизм* (наблюдается при некоторых поражениях коры надпочечников), приводит к значительной задержке воды и солей и к *гипертензии*. При пониженной же выработке альдостерона наблюдается *гипотензия*.

Влияние альдостерона на *почечную систему регуляции объема жидкости* по своей сложности сходно с действием вазопрессина. Его разнообразные взаимодополняющие эффекты вместе повышают действенность этой системы в целом.

Из всего сказанного выше ясно, что практически *ни один из многих механизмов регуляции гемодинамики не управляет только каким-либо одним параметром*. Почти все эти механизмы либо прямо, либо косвенно влияют в различной степени и на сердечный выброс, и на общее периферическое сопротивление, и на емкость сосудов, и на внутрисосудистый объем жидкости. Таким образом, против нарушений **артериального давления и объема крови** постоянно действуют три *«линии обороны»*, каждая в свое *время* (по началу и продолжительности) (рис. 20.35). При кратковременных колебаниях давления и объема крови включаются сосудистые реакции, при длительных же сдвигах преобладают компенсаторные изменения объема крови. В последнем случае сначала меняется содержание в крови воды и электролитов, а при необходимости (в различные сроки) происходят и сдвиги в содержании белков плазмы и клеточных элементов.

Центральная регуляция кровообращения

В регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы принимают участие *структуры всех отделов ЦНС*. Крайне упростив реальные взаимосвязи, можно выделить четыре уровня такой регуляции [6, 12, 37, 42, 44, 45].

Стволовые «центры». В области **ретикулярной формации** продолговатого мозга, а также в **бульбарных отделах моста** имеется ряд образований, составляющих вместе так называемые **стволовые (медуллярные) и ромбэнцефальные циркуляторные центры.** Опыты на децеребрированных животных показали, что стволовые центры вполне могут поддерживать основные гемодинамические константы в условиях покоя. Регуляторные влияния стволовых центров осуществляются главным образом путем изменения *тонуса симпатических сосудосуживающих нервов*. Эти нервы берут начало от особых областей ствола мозга – **сосудодвигательных центров.** От тонуса симпатических вазоконстрикторов зависит тонус кровеносных сосудов (с. 505). В свою очередь тонус симпатических нервов постоянно меняется под влиянием афферентных импульсов от *рецепторов сердца и сосудов:* повышение афферентной импульсации сопровождается снижением тонуса вазоконстрикторов и расширением сосудов, и, наоборот, снижение афферентной импульсации ведет к повышению тонуса вазоконстрикторов и сужению сосудов. Кроме того, на функциональное состояние сосудодвигательных центров могут влиять *«неспецифические»* афферентные сигналы, а также импульсы от сравнительно близко расположенных *дыхательных центров* и от *высших отделов* ЦНС [12, 35, 44, 47, 54, 56]. Стволовые центры влияют также *на сердце*: посредством симпатических нервов они оказывают на него положительный эффект, а посредством парасимпатических (блуждающих) – отрицательный (рис. 20.36).

Путем электрического раздражения стволовых структур можно вызвать самые разные гемодинамические реакции. При воздействии на *латеральную* область сосудодвигательных центров возникают *прессорные* реакции (повышение кровяного давления); раздражение же *медиокаудальных* отделов ствола мозга оказывает *депрессорный* эффект (рис. 20.36). При возбуждении прессорных зон повышается активность симпатоадреналовой системы; в результате возрастают сила и частота сердечных сокращений, тонус резистивных и емкостных сосудов, выделение гормонов из мозгового вещества надпочечников. Раздражение депрессорных отделов приводит к угнетению симпатоадреналовой системы.

Если перерезать ствол мозга примерно на уровне клиновидного ядра и тем самым отделить прессорные эфферентные волокна, то *кровяное давление* в результате исчезновения тонуса эфферентных симпатических нервов *резко упадет*. При этом меньше затронутые депрессорные зоны подавляют активность спинномозговых центров (см. ниже). Регуляторные влияния последних можно выявить только в том случае, если путем перерезки продолговатого мозга ниже обекса (obex) устранить действие депрессорных центров. Стволовые циркуляторные центры связаны с другими отделами нервной системы (с. 534).

«Центры» гипоталамуса (ср. с. 372). Раздражение ретикулярной формации в области среднего мозга и промежуточного мозга (и особенно гипоталамуса) может оказывать на сердечно-сосудистую систему как стимулирующее, так и тормозное действие (в зависимости от раздражаемой области). Эти эффекты опосредованы стволовыми центрами (рис. 20.36). Изменяя область расположения электродов в гипоталамусе и параметры раздражения, можно добиться локального сужения сосудов того или иного сосудистого русла, например почечного, мышечного или чревного. По-видимому, даже в условиях покоя гипоталамус оказывает постоянное влияние как на *тоническую активность*, так и на *рефлекторную деятельность стволовых центров*.

Кроме того, гипоталамус запускает очень сложные **общие реакции** – жестко запрограммированные типы поведения, имеющие важное значение для выживания особи и сохранения вида. Раздражение так называемых *каудальных отделов гипоталамуса* сопровождается повышением активности определенных отделов симпатической системы, что приводит к расширению сосудов скелетных мышц и усилению симпатических влияний на деятельность некоторых других эффекторных органов. В результате повышаются кровяное давление, частота сокращений сердца и сердечный выброс. Одновременно изменяется активность и других отделов ЦНС, в том числе коры головного мозга, что также сопровождается определенными реакциями внутренних органов и, кроме того, появлением признаков *общего возбуждения* и *настороженности*. В крайних случаях могут возникать реакции, характерные для состояния страха, ярости и агрессии. Подобная картина соответствует **состоянию тревоги,** при котором организм готов к таким поведенческим актам, как бегство, защита или нападение. Напротив, *ростральные отделы гипоталамуса* оказывают тормозное действие не сердечно-сосудистую и другие системы, вызывая такие реакции внутренних органов, которые способствуют восстановлению резервов организма. Эти реакции связаны с потреблением и перевариванием пищи.

При **тепловом воздействии** на ростральные отделы гипоталамуса кожные сосуды расширяются, а при **охлаждении** суживаются. Тем самым изменяется теплоотдача, т. е. происходит терморегуляция. Нагревание ростральных отделов гипоталамуса приводит также к сужению сосудов внутренних органов, а охлаждение этих отделов – к повышению мышечного тонуса и к дрожи.

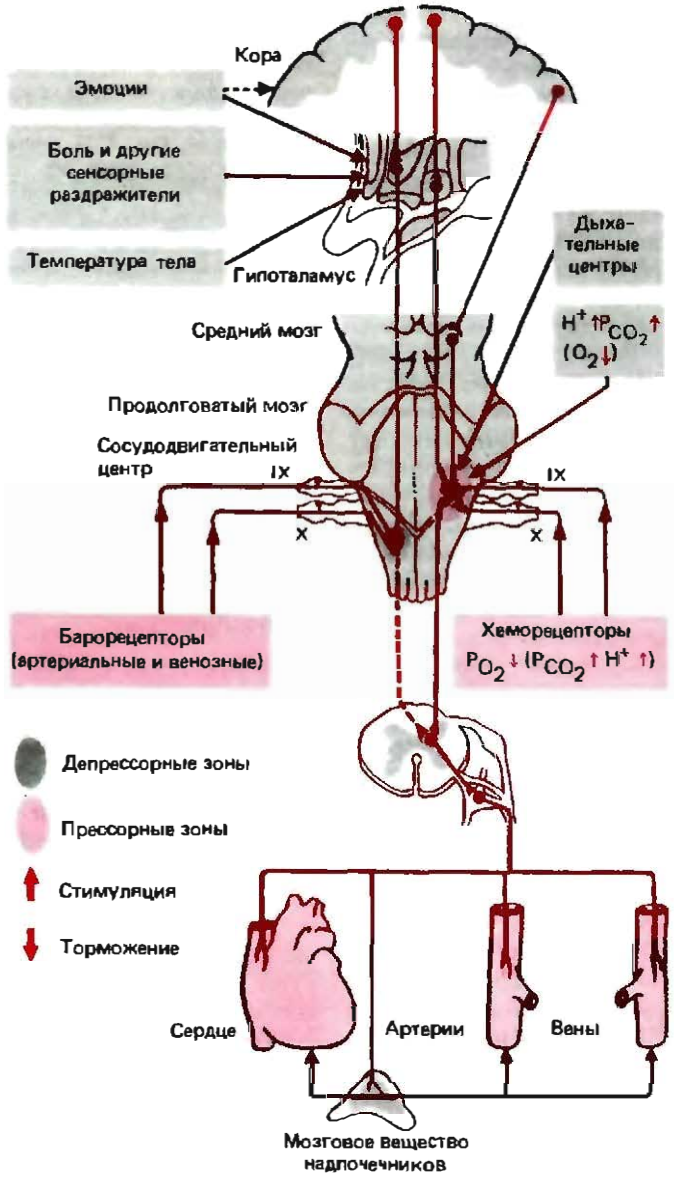


Рис. 20.36. Схема важнейших «входов» и «выходов» циркуляторных центров продолговатого мозга. Эфферентные волокна, усиливающие кровообращение, исходят преимущественно из ипсилатеральных прессорных отделов, тогда как тормозные волокна от депрессорных отделов пересекают продолговатый мозг и идут в вентролатеральных участках спинного мозга на противоположной стороне

Влияние коры головного мозга. Раздражение многих отделов коры головного мозга может сопровождаться реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы. В наибольшей степени на кровообращение влияют участки коры, сосредоточенные в двух областях: 1) *неокортексе* – в области наружной поверхности полушарий и особенно в районе моторной и премоторной зон – и 2) *палеокортексе* – главным образом в области медиальных поверхностей полушарий и базальных поверхностей лобных и теменных долей.

При раздражении *областей неокортекса* возникают преимущественно *прессорные* реакции, обычно сочетающиеся с *ускорением* ритма сокращений сердца. Наблюдаются также *депрессорные* реакции, сопровождающиеся *снижением* частоты сокращений сердца. Эти вызванные влиянием коры эффекты могут преобладать над противоположными реакциями сердца и артериального давления, обусловленными гомеостатическими рефлексами.

При раздражении *двигательных зон коры* могут возникать *реакции*, весьма сходные с наблюдаемыми *при состоянии тревоги* (однако не сопровождающиеся соответствующими аффективными проявлениями). Интересно, что при раздражении областей, вызывающих сокращение определенных мышц, наступает локальное увеличение кровотока именно в этих мышцах. Это свидетельствует о том, что двигательные реакции и соответствующие им вегетативные изменения «запускаются» корой головного мозга одновременно, т. е. они точно «подогнаны» друг к другу во времени благодаря **«коиннервации»** со стороны коры.

Эти сочетанные приспособительные ответы организма называются **опережающими реакциями**; у человека они предшествуют запланированному действию. Их следует рассматривать как проявление *взаимного приспособления кровообращения, регулируемого вегетативной нервной системой, и деятельности мышц, управляемой двигательными отделами нервной системы*. Опережающие реакции не зависят от последующей деятельности и от связанных с ней адаптационных процессов. Команды *от коры* к сердечно-сосудистой системе частично передаются через *гипоталамус*, о чем свидетельствует тот факт, что после избирательного удаления этого отдела реакции со стороны ритма сердца и кровяного давления не возникают. Некоторые сигналы от коры могут также передаваться через *средний мозг*. Из этих областей импульсы проходят к стволовым циркуляторным центрам и другим образованиям ретикулярной формации, активирующим симпатическую нервную систему. Еще одна группа сосудосуживающих волокон направляется непосредственно в участок спинного мозга, соседний с пирамидным трактом. У многих видов животных от коры головного мозга отходят симпатические холинергические *сосудорасширяющие нервные пути*. Эти пути синаптически переключаются в гипоталамусе и среднем мозгу, откуда выходят сосудорасширяющие волокна, следующие без перерыва в стволовых центрах до боковых рогов спинного мозга.

Раздражение *областей палеокортекса* приводит к различным реакциям. Стимуляция отделов поясной извилины оказывает преимущественно *депрессорный* эффект, а воздействие на точки, расположенные около орбитальных областей островка височной коры, может вызывать как прессорные, так и депрессорные реакции.

Области палеокортекса, влияющие на деятельность сердечно-сосудистой системы, оказывают также действие на функции других внутренних органов, например на моторику желудочно-кишечного тракта и активность желез.

Влияние спинного мозга. Если *перерезать* спинной мозг между C_6 и Th_1 (не затрагивая при этом диафрагмальные нервы и преганглионарные симпатические волокна), то в первые моменты будет наблюдаться резкое *падение артериального давления*. Однако такие животные выживают, и примерно через неделю кровяное давление восстанавливается. Если в этот момент происходит умеренная кровопотеря (до 25% общего объема крови), то она компенсируется столь же успешно, как и у нормальных животных. Эти приспособительные реакции осуществляются *симпатическими нейронами* боковых рогов; после перерезки спинного мозга эти клетки приобретают некоторую самостоятельность и начинают выступать в роли *спинномозговых центров* регуляции давления. Возможно, такие реакции представляют собой не столько истинные рефлексы, сколько результат возбуждения преганглионарных нейронов вследствие гипоксии. В нормальных условиях подобные механизмы, по-видимому, не действуют, но при гипоксии они могут играть определенную роль.

20.10. Легочное кровообращение

Гемодинамические особенности легочного кровообращения

В различных отделах **сосудистого русла легких** артерии и вены значительно короче и диаметр их, как правило, больше по сравнению с сосудами соответствующих отделов большого круга кровообращения. Стенки крупных артерий легких относительно тонкие, мелкие же артерии имеют толстые стенки с развитым мышечным слоем. Типичных артериол (т. е. резистивных сосудов) в легочном круге кровообращения нет [1].

Диаметр легочных *капилляров* составляет примерно 8 мкм. Эти капилляры широко анастомозируют, образуя очень плотную сеть вокруг альвеол, поэтому о длине легочных капилляров можно судить только по так называемой *«функциональной длине»*, зависящей от взаимного расположения капилляров и альвеол. Функциональная длина равна *примерно 350 мкм*, а время протекания крови через легочные капилляры составляет примерно 1 с. В условиях покоя *площадь поверхности* капилляров составляет около 60 м^2, а при интенсивной работе в связи с открытием нефункционирующих капилляров она может достигать 90 м^2 (рис. 20.20).

Давление в легочных сосудах. У здорового человека давление в легочных сосудах *относительно невелико*. **Систолическое давление** в легочной артерии равно примерно **20 мм рт. ст., диастолическое давление** составляет **9 мм рт. ст.**, а **среднее давление – 13 мм рт. ст.** (рис. 20.10). Среднее давление в легочных капиллярах составляет около 7 мм рт. ст., а в левом предсердии – приблизительно 6 мм рт. ст. В норме даже в капиллярах легких наблюдаются колебания давления порядка 3–5 мм рт. ст.; эти колебания распространяются с затуханием по легоч-

ным венам. В легочном кровообращении *градиенты давления* между артериями и капиллярами (6 мм рт. ст.) и между капиллярами и левым предсердием (1 мм рт. ст.) значительно ниже, чем в соответствующих отделах системного кровообращения.

В связи с этим *сопротивление* в легочных сосудах также *невелико* – оно примерно в 10 раз меньше общего периферического сопротивления (с. 507).

По форме *кривые пульсового колебания давления* и *объема* почти одинаковы. *Скорость распространения пульсовой волны* (с. 513) в крупных легочных артериях составляет всего 1–2 м/с в связи с их относительно высокой растяжимостью.

Легочный кровоток. Гемодинамические условия в легочных артериях в основном те же, что и в артериях большого круга. Через легочные сосуды протекает вся кровь, выбрасываемая правым желудочком; в легочных венах к этой крови добавляется также некоторое количество венозной крови из бронхиальных сосудов (до 2% общего выброса левого желудочка).

Скорости нарастания и спада *волн кровотока* в легочной артерии не столь значительны, как в аорте. Пульсирующий кровоток, связанный с периодичностью деятельности правого желудочка, сглаживается благодаря эластическим свойствам легочных артерий, поэтому даже в период диастолы кровь течет по направлению к легким. В легочном кровообращении в отличие от системного кровоток сохраняет *пульсирующий* характер даже в *капиллярах* и *венах* (хотя его колебания и затухают) вплоть до левого предсердия.

Средняя скорость кровотока в легочной артерии в покое равна примерно 18 см/с. В легочных капиллярах она снижается примерно до той же величины, что в системном кровообращении. Скорость кровотока в легочных венах снова повышается по мере того, как снижается общая площадь их поперечного сечения (рис. 20.10).

Функциональные особенности

Перфузия сосудов легких. Трансмуральное давление. Поскольку внутрисосудистое давление в кровеносном русле легких сравнительно невелико, кровоток в легких *в значительно большей степени*, чем в других органах, зависит от *гидростатического давления*. У взрослого человека в вертикальном положении верхушки легких расположены примерно на 15 см выше основания легочной артерии, поэтому гидростатическое давление в верхних долях легких приблизительно равно артериальному. В связи с этим капилляры этих долей перфузируются незначительно (либо вовсе не перфузируются). В области же оснований легких, напротив, гидростатическое давление накладывается на артериальное, поэтому сосуды этих отделов более растянуты [49]. Вследствие таких особенностей кровоток в легких *неравномерен и сильно зависит от положения тела*. В некоторых случаях эта неравномерность кровотока сопровождается *региональными различиями в насыщении крови кислородом*. Однако, несмотря на эти различия, а также на то, что к оттекающей от легких крови примешивается кровь из бронхиальных вен, насыщение крови легочных вен кислородом составляет 96–98% (см. с. 610).

На давление в легочных сосудах влияют также давление в плевральной полости (*интраплевральное давление*) и *колебания давления в альвеолах* (*интрапульмональное давление*), связанные с дыханием; последние достигают размаха от + 3 до – 3 мм рт. ст. При более положительных значениях интрапульмонального давления (например, при искусственном дыхании) трансмуральное давление в легочных сосудах снижается, что приводит к значительному увеличению их сопротивления и уменьшению легочного кровотока.

Внутригрудные сосуды как депо крови. В связи с большой растяжимостью легочных сосудов объем циркулирующей в них крови может временно увеличиваться или уменьшаться, причем эти колебания могут достигать 50% среднего общего объема, равного 440 мл (табл. 20.3). Трансмуральное давление в сосудах легких и их растяжимость при этом меняются незначительно. Объем крови в малом круге кровообращения вместе с конечнодиастолическим объемом левого желудочка сердца составляет так называемый **центральный резерв крови** (600–650 мл) – *быстромобилизуемое депо*. Так, если необходимо в течение короткого времени увеличить выброс левого желудочка, то из этого депо может поступать около 300 мл крови. В результате равновесие между выбросами левого и правого желудочков будет поддерживаться до тех пор, пока не включится другой механизм поддержания этого равновесия – увеличение венозного возврата.

Система низкого давления. Сердечно-сосудистую систему можно разделить на отделы по принципу не анатомической, а *функциональной организации*. В основу такого разделения могут лечь значения давления и объема в различных частях сосудистого русла. В соответствии с этими критериями выделяют **систему низкого давления** и **систему высокого давления (артериальную)**. К *системе низкого давления* относятся вены большого круга, правое сердце, весь малый круг кровообращения и левое предсердие. *Артериальная система* высокого давления включает артерии большого круга кровообращения. *Левый желудочек* объединяет системы низкого и высокого давления. Во время *диастолы* он принад-

лежит к системе низкого давления: степень его наполнения зависит от давления в легочных венах. В период *систолы*, напротив, он работает в системе высокого давления, создавая движущую силу кровотока.

Подобное подразделение основано не только на различиях в величине давления и объема крови (табл. 20.3 и рис. 20.10), но также на том, что *соотношения между давлением и объемом* в периферических венах и легочных сосудах во многом *сходны*. В этом отношении правый желудочек не играет роль барьера, разделяющего вены большого круга и малый круг. Считается, что среднее давление в легочных артериях зависит в основном от выброса правого желудочка за единицу времени (поскольку тонус периферических легочных сосудов меняется незначительно). Выброс же правого сердца в соответствии с *законом Франка–Старлинга* определяется центральным венозным давлением [7].

Таким образом, при *изменениях объема циркулирующей крови* давление в правом предсердии, легочной артерии и левом предсердии изменяется примерно одинаково независимо от абсолютного значения давления. Вследствие этого все данные отделы кровеносной системы можно рассматривать как *функционально единое целое*. В этом случае емкость сосудов, степень их сокращения и объем крови принимаются за относительно *статические параметры*. При нарушении соотношения между емкостью сосудов и объемом крови равновесие, по-видимому, восстанавливается прежде всего за счет механизмов регуляции внутрисосудистого объема, в том числе рефлекторного изменения выработки вазопрессина. Для того чтобы такие механизмы начали действовать, требуется относительно длительное время (с. 540). В соответствии с подобными представлениями изменения емкости сосудов играют лишь второстепенную роль, хотя, безусловно, они имеют важнейшее значение для кратковременной компенсации нарушений венозного возврата (например, при переходе из горизонтального положения в вертикальное) [57].

Регуляция легочного кровообращения

Нервная регуляция легочного кровотока. Легочные сосуды иннервируются *симпатическими сосудосуживающими волокнами*. Во многих опытах на животных было показано, что сосуды легких, как и системные сосуды, находятся под *постоянным* влиянием вегетативной нервной системы.

Афферентная иннервация и центральная регуляция легочных сосудов. *Барорецепторы легочных артерий*, представляющие собой рецепторы растяжения, расположены главным образом в области основания легочных артерий и бифуркации легочного ствола. Функции этих рецепторов и рефлексы, возникающие при их возбуждении, в основном те же, что и у рецепторов большого круга; так, повышение давления в легочных артериях приводит к рефлекторному снижению давления в большом круге, а уменьшение давления в легочных сосудах – к увеличению системного артериального давления.

С другой стороны, при возбуждении барорецепторов каротидного синуса сопротивление легочных сосудов снижается, а при раздражении хеморецепторов каротидных телец в результате гипоксии эти сосуды суживаются. Сосуды малого круга иннервированы также *симпатическими сосудорасширяющими* и *парасимпатическими холинергическими* волокнами, однако функциональное значение этого пока не ясно.

В условиях покоя сосудодвигательные нервы оказывают незначительное влияние на легочные сосуды; соответственно эти сосуды расширены. Поскольку, однако, емкость легочных сосудов велика, она существенно изменяется даже при небольшом сужении, что сопровождается выраженными изменениями в поступлении крови к левому желудочку при незначительном увеличении сосудистого сопротивления [6, 47].

Местная регуляция легочного кровотока. При *снижении* парциального давления O_2 или *повышении* парциального давления CO_2 возникает *местное сужение* сосудов легких – по всей вероятности, как мелких прекапилляров, так и посткапилляров. Благодаря этому механизму кровоток в отдельных участках легких регулируется в соответствии с *вентиляцией этих участков*: кровоток в хорошо вентилируемых участках повышается за счет снижения перфузии в плохо вентилируемых областях. У человека подобные механизмы начинают действовать при падении насыщения артериальной крови кислородом ниже 80%.

Целый ряд веществ – адреналин, норадреналин, гистамин и т. д. – также вызывает сужение легочных сосудов, хотя их эффекты часто маскируются изменениями в трансмуральном давлении, вызванными *косвенным путем*, за счет действия этих веществ на другие отделы кровеносного русла и на сердце.

20.11. Кровообращение при различных физиологических и патологических состояниях

Артериальное давление у человека

Артериальное давление у конкретного человека зависит от его *возраста, пола, генетических факторов, влияния окружающей среды* и других факто-

ров, в том числе еще не известных. При определении **артериального давления в условиях покоя,** имеющего важное диагностическое значение, перечисленные факторы следует учитывать и по возможности исключать.

Возрастные нормы артериального давления. При исследовании репрезентативных групп населения было обнаружено, что артериальное давление в состоянии относительного покоя обнаруживает отчетливые колебания в зависимости от индивида с концентрацией значений вокруг промежуточной величины и *гауссовым (нормальным) распределением* наиболее высоких и наиболее низких значений. У молодых здоровых людей пик кривой распределения величин систолического давления приходится на 120 мм рт.ст., а диастолического – на 80 мм рт.ст. У большинства людей систолическое давление колеблется от 100 до 150 мм рт.ст., а диастолическое – от 60 до 90 мм рт.ст. С возрастом систолическое давление повышается в большей степени, чем диастолическое (рис. 20.37). Это связано главным образом со *снижением эластичности сосудов*. У женщин до 50 лет артериальное давление ниже, чем у мужчин соответствующего возраста; в более старшем возрасте давление у женщин, напротив, несколько выше.

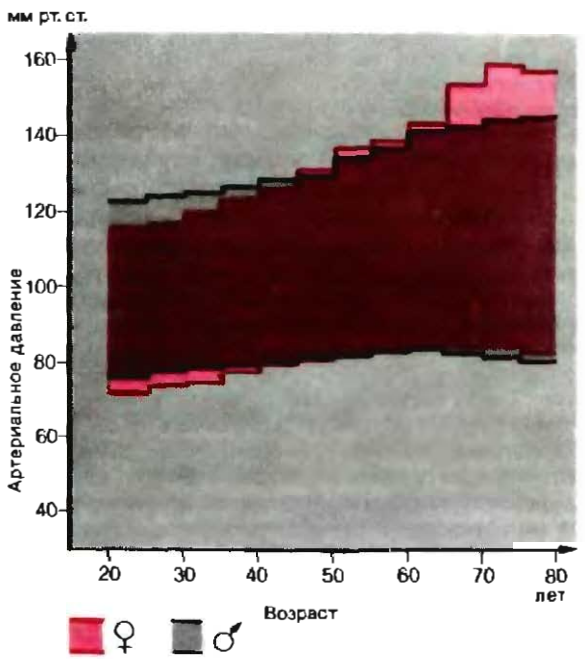


Рис. 20.37. Возрастные нормы артериального давления у мужчин и женщин (верхняя линия – систолическое давление, нижняя – диастолическое давление) (по Мастеру и др. [16])

Периодические колебания артериального давления

При непрерывной записи артериального давления видны не только **пульсовые волны** (волны **первого порядка**), но также более медленные ритмические колебания. Это волны **второго порядка,** связанные с *дыханием*. При нормальной частоте дыхания (12–16/мин) нисходящая фаза и подножие таких волн соответствуют вдоху, а восходящая фаза гребень – выдоху. Волны второго порядка частично обусловлены взаимодействием между дыхательным и сердечно-сосудистым центрами, однако в их происхождении играют роль и механические факторы: во время дыхательного цикла давление в легочных сосудах и их емкость (а следовательно, и ударный объем левого желудочка) меняются. Волны **третьего порядка,** или **волны Майера,** по-видимому, связаны с колебаниями *тонуса периферических сосудов*; их период составляет 6–20 с или больше (чаще всего 10 с).

Существует также **эндогенный циркадианный ритм** артериального давления (аналогичным колебаниям подвержены частота сокращений сердца и многие другие физиологические параметры (с. 144). Под влиянием регулирующих факторов внешней среды эти колебания синхронизированы с двадцатичетырехчасовым суточным ритмом: максимальное давление наблюдается примерно в 15 ч, а минимальное – приблизительно в 3 ч.

Реактивные изменения давления. В повседневой жизни артериальное давление претерпевает более или менее значительные колебания под влиянием физических и психологических факторов, которые могут действовать либо непосредственно (например, физические), либо путем изменения активности вегетативной нервной системы. Существует общее правило, согласно которому при *повышенной активности давление возрастает*, а *при пониженной уменьшается*. Однако это правило может нарушаться в результате действия на сердечно-сосудистую систему гравитационных или температурных факторов, и в таких случаях возникают как бы парадоксальные реакции со стороны артериального давления.

Классическим примером *реактивного* повышения давления при психологическом стрессе (с. 544) служит так называемая опережающая (**«предстартовая»**) **гипертензия,** которая наблюдается не только на соревнованиях или экзаменах, но также при таких событиях, как, например, визит к зубному врачу. В этих случаях давление может повышаться до уровня, соответствующего умеренной мышечной работе. Артериальное давление может значительно увеличиваться под влиянием *бурных сновидений*; напротив, при спокойном сне как систолическое, так

и диастолическое давление может снижаться на 20 мм рт. ст.

Ниже будут рассмотрены изменения артериального давления (а также других гемодинамических показателей) при перемене положения тела, *физической нагрузке* и *температурных воздействиях*.

Во время *приема пищи* систолическое давление умеренно повышается, а диастолическое часто несколько снижается.

Боль также обычно сопровождается повышением давления, хотя при длительных болевых раздражениях оно может упасть. Изменения давления при раздражениях внутренних органов могут быть различными: в некоторых случаях давление рефлекторно снижается (например, при механическом раздражении плевры), в других, напротив, увеличивается.

Патологические изменения артериального давления. В том случае, если артериальное давление превышает нормальный уровень, говорят о **гипертензии.** Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), повышением следует считать систолическое давление выше 160 мм рт.ст. и диастолическое выше 95 мм рт. ст. (хотя, учитывая возрастные изменения давления, невозможно указать четкую грань между нормальным и повышенным давлением). Данные, полученные при обследовании больших групп населения, свидетельствуют о том, что, по-видимому, за верхнюю границу нормы следует принимать 140/90 мм рт. ст. в юном возрасте, 150/100 у взрослых до 50 лет и 160/100 мм рт. ст. у взрослых старше 50 лет.

Гипертензия может возникать либо при увеличении сердечного выброса, либо при повышении периферического сопротивления, либо при сочетании этих факторов. В клинике в зависимости от этиологии принято различать **первичную, или эссенциальную, артериальную гипертензию и вторичную, или симптоматическую.**

Причины эссенциальной гипертензии, на долю которой приходится около 90% всех случаев гипертензий, не ясны. Можно считать, что это заболевание соответствует крайним отклонениям на кривой распределения артериального давления. Существуют указания на наследственный характер эссенциальной гипертензии. Была высказана точка зрения о том, что одной из причин развития заболевания служит нарушение *распределения натрия* в организме. Согласно этой гипотезе, натрий задерживается в резистивных сосудах. В пользу нее свидетельствует тот факт, что при диете, бедной натрием, или при применении натрийуретических средств артериальное давление может снижаться. Существует также мнение о том, что эссенциальная гипертензия связана с *гиперреактивностью циркуляторных центров гипоталамуса*. В этом случае развитие заболевания может быть обусловлено как личностными, индивидуальными факторами, так и влиянием окружающей среды. Подобное предположение хорошо согласуется с тем, что большинство гипотензивных препаратов влияет на симпатическую нервную систему. Кроме того, не вызывает сомнений участие в развитии эссенциальной гипертензии помимо генетических также и конституциональных и социальных факторов, как и факторов окружающей среды. Вместе с тем нет никаких прямых данных о том, что при этом заболевании повышена активность симпатической нервной системы или чувствительность сосудов к сосудосуживающим влияниям. Таким образом, все перечисленные выше, а также многие другие попытки объяснить происхождение эссенциальной гипертензии пока остаются лишь гипотезами. В связи с этим необходимо упомянуть, что *частые резкие повышения артериального давления* независимо от их причин приводят к гипертрофии гладких мышц резистивных сосудов; в результате периферическое давление повышается, а это способствует развитию гипертонической болезни.

В остальных 10% случаев артериальная гипертензия является **вторичной,** т. е. сопутствует какому-либо другому основному заболеванию. Примерно в 25% этих случаев она бывает связана с поражением почек или их сосудов — острым гломерулонефритом, реноваскулярными нарушениями, хроническим уменьшением количества функционирующей почечной паренхимы и другими почечными заболеваниями (так называемая *почечная гипертензия*). В 3% случаев артериальная гипертензия обусловлена **эндокринными нарушениями** (феохромоцитома, синдром Кушинга, тиреотоксикоз и т. д.). В остальных случаях, за редким исключением, повышение давления является симптомом **сердечно-сосудистых заболеваний** (склеротических поражений крупных артерий, недостаточности аортального клапана, стеноза устья аорты и т. д.).

Повышенное давление приводит к *вторичным дегенеративным изменениям сосудов* (*атеросклерозу*), в результате которых периферическое сопротивление еще больше повышается. В результате снижается кровоснабжение многих органов, в частности головного мозга, сердца и почек, и их функция нарушается. Кроме того, при повышенном давлении подобные изменения сосудов могут приводить к их *разрывам* (например, при инсульте). Артериальная гипертензия любого происхождения способствует развитию сердечной недостаточности в связи с нарушением функции сердца, с одной стороны, и повышенной нагрузкой на него — с другой.

Артериальная гипотензия. Артериальной гипотензией называют состояние, при котором давление ниже 100 мм рт. ст. Такое состояние может наблюдаться либо при уменьшении сердечного выброса, либо при понижении периферического сопротивления, либо при сочетании обоих факторов. В большинстве случаев гипотензия бывает связана в основном со снижением сердечного выброса.

Существуют две основные формы артериальной гипотензии, различающиеся, как в случае гипертензии, по этиологическому признаку: 1) **первичная (эссенциальная)** и 2) **вторичная (симптоматическая).** Эссенциальная гипотензия чаще встречается у молодых людей хрупкого телосложения с астенической конституцией и симпатикотонией (при симпатикотонии наблюдаются такие симптомы, как тахикардия, холодные влажные конечности и т. п.). Симптоматическая гипотензия сопутствует **эндокринным нарушениям** (надпочечниковой недостаточности, адреногенитальному синдрому, гипотиреозу, гиперпаратиреозу и др.), **сердечно-сосудистым заболеваниям** (стенозу устья аорты, митральному стенозу, синдрому дуги аорты, обморокам сердечно-сосудистого происхождения и т. д.), **инфекционно-токсическим заболеваниям** (инфекционным болезням и интоксикациям), а также **гиповолемическим состояниям** (кровопотере, снижению объема плазмы).

Артериальная гипотензия в отличие от гипертензии приводит к *незначительным патологическим последствиям*. Клинически она проявляется только в тех случаях, когда из-за недостаточного кровоснабжения страдают функции органов, например при переходе в вертикальное положение или при шоке (с. 553).

Влияние положения тела на гемодинамику

Пассивные гемодинамические сдвиги. Из всех факторов, действующих на сердечно-сосудистую систему при переходе человека из горизонтального положения в вертикальное, наибольшее значение имеют изменение гидростатического давления и связанное с ним *перераспределение объема крови* (с. 518). В одних только емкостных сосудах ног временно накапливается 400–600 мл крови, причем бо́льшая часть этого объема поступает от внутригрудных сосудов. В результате *венозный возврат, центральное венозное давление, ударный объем* и *систолическое давление* временно снижаются.

Активные приспособительные гемодинамические реакции. Все перечисленные выше пассивные сдвиги в значительной степени *компенсируются* активными гемодинамическими реакциями, запускаемыми сигналами от артериальных барорецепторов и от рецепторов растяжения внутригрудных сосудов. Поскольку барорецепторы расположены в дуге аорты и каротидном синусе, при переходе человека в вертикальное положение гидростатическое давление в области этих рецепторов падает. Это приводит к снижению импульсации от барорецепторов, что уже само по себе индуцирует рефлекторные приспособительные реакции. В результате уменьшения импульсации от барорецепторов происходят следующие процессы: 1) *сужение* резистивных и емкостных *сосудов;* 2) *увеличение частоты сокращений сердца;* 3) повышение секреции *катехоламинов* мозговым веществом надпочечников; 4) активация *ренин-ангиотензиновой системы;* 5) увеличение выработки *вазопрессина* и *альдостерона*.

Реакции со стороны сердца и сосудов. При переходе в вертикальное положение суживаются *резистивные сосуды* скелетных мышц, кожи, почек и чревной области. В результате кровоток в соответствующих сосудистых сетях уменьшается, а общее периферическое сопротивление возрастает (рис. 20.38).

Уменьшение *кровоснабжения головного мозга*, которое могло бы наступить вследствие изменений гидростатического давления, в значительной степени *компенсируется* ауторегуляторным сужением сосудов, наступающим под влиянием миогенных и метаболических факторов. В результате кровоток в головном мозге снижается весьма умеренно.



Рис. 20.38. Изменения различных гемодинамических показателей при переходе из горизонтального положения в вертикальное и обратно. Приведены средние величины (возможны значительные индивидуальные вариации)

«Критическое» уменьшение кровоснабжения *головного мозга*, при котором проявляются признаки его *ишемии*, наблюдается лишь в том случае, когда среднее артериальное давление в мозговых сосудах падает ниже *60 мм рт. ст.*

Наступает сужение *емкостных сосудов*, причем преимущественно тех, которые играют роль резервуаров крови (т. е. кожных и чревных вен).

В результате повышения *общего периферического сопротивления* артериальное давление почти достигает исходного значения. Центральное венозное давление поддерживается на уровне, лишь немногим меньше исходного, благодаря компенсаторному уменьшению *емкости сосудов*. Чем больше возрастает *частота сокращений сердца*, тем меньше снижается сердечный выброс по сравнению с ударным объемом (рис. 20.38).

В сосудах ног гемодинамические сдвиги, связанные с изменением гидростатического давления, могут быть уменьшены в результате работы мышечного *насоса*. Однако даже в этом случае фильтрация в капиллярах ног преобладает над реабсорбцией, поэтому при *длительном стоянии объем циркулирующей плазмы уменьшается*, а *объем интерстициальной жидкости в нижних конечностях увеличивается*.

Гормональные влияния. Снижение почечного кровотока приводит к усиленному выбросу *ренина*, что соответственно влияет на образование *ангиотензина* и секрецию *альдостерона* (с. 540). Повышенная секреция *вазопрессина* обеспечивает дополнительное уменьшение выделения жидкости почками, и объем плазмы возрастает. Влияние гормональных механизмов в отличие от сосудистых реакций проявляется лишь спустя значительный латентный период.

Ортостатический обморок. У некоторых людей, имеющих часто, хотя не обязательно всегда пониженное артериальное давление (см. выше), все перечисленные выше компенсаторные механизмы могут оказаться недостаточными для поддержания нормальной гемодинамики при переходе в вертикальное положение; *артериальное давление у них в это время падает ниже* допустимого уровня, и кровоснабжение головного мозга нарушается. Субъективно это проявляется головокружением и «потемнением в глазах» (**ортостатическая гипотония**); возможна даже потеря сознания (**ортостатический обморок, или коллапс**). Подобные явления могут наблюдаться даже у совершенно здоровых людей *при высокой температуре окружающей среды*. В этих условиях переносимость ортостатической нагрузки снижена, так как расширение сосудов, необходимое для терморегуляции, преобладает над сосудосуживающими реакциями, способствующими поддержанию гемодинамики.

При выключении симпатических сосудосуживающих волокон с помощью *симпатолитиков* или хирургическим путем (*симпатэктомия*) и при редко встречающихся заболеваниях симпатической нервной системы переносимость ортостатической нагрузки может оказаться полностью утраченной. Если же воспрепятствовать изменениям объема водных пространств организма, то гемодинамические реакции на перемену положения не будут возникать. Это наблюдается, например, при применении высотных компенсирующих костюмов. Такие костюмы представляют собой комбинезоны с двойными стенками, обжимающие живот и ноги с силой, пропорциональной гравитационным эффектам. Они используются, в частности, для компенсации влияний ускорения и замедления на сердечно-сосудистую систему при космических полетах.

Ортостатические пробы. Регуляторные гемодинамические реакции на перемену положения обычно исследуют путем измерения частоты сокращений сердца и артериального давления через определенные промежутки времени после перехода человека из горизонтального положения в вертикальное. В клинике критерием при оценке результатов ортостатической пробы обычно служит диастолическое давление.

Гемодинамические реакции считают нормальными, если через 10 мин после перехода в вертикальное положение *диастолическое давление* снижается не более чем на 5 мм рт. ст., а *систолическое* изменяется в пределах ± 5%. *Частота сокращений сердца* в среднем *увеличивается* на 30%, а ударный объем уменьшается на 40% (рис. 20.39).

При так называемой гипердиастолической ортостатической гипотензии (80–85% всех патологических отклонений) диастолическое давление повышается больше чем на 5 мм рт. ст., а систолическое снижается на еще большую величину. В результате *амплитуда колебаний давления существенно уменьшается*. Наблюдаются значительное *увеличение частоты сокращений* сердца и уменьшение ударного объема. Повышение диастолического давления (обусловленное выраженным сужением резистивных сосудов) и частоты сокращений сердца при таком типе реакции связано со значительным увеличением тонуса симпатической нервной системы.

Напротив, при так называемой **гиподиастолической ортостатической гипотензии** снижается как систолическое, так и диастолическое давление; пульсовое давление *изменяется* незначительно, частота сокращений сердца почти не увеличивается, ударный объем понижается умеренно.

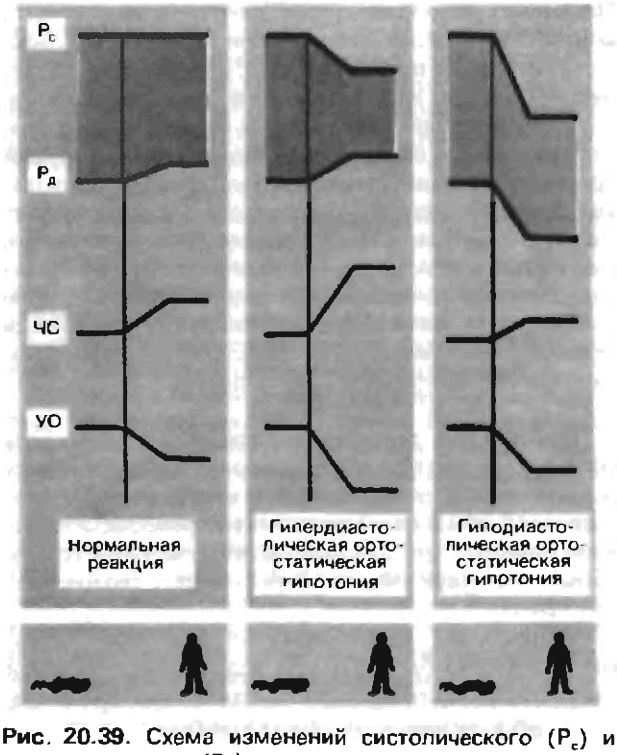


Рис. 20.39. Схема изменений систолического ($P_с$) и диастолического ($P_д$) давления, частоты сокращений сердца (ЧС) и ударного объема (УО) при переходе из горизонтального положения в вертикальное

Изменения артериального давления и частоты сокращений сердца при таком типе реакции обусловлены слабо выраженным повышением тонуса симпатической нервной системы.

Физическая нагрузка

При физической нагрузке *сердечный выброс увеличивается* вследствие повышения частоты сокращений сердца и ударного объема, причем изменения этих величин сугубо индивидуальны. У здоровых молодых людей (за исключением высокотренированных спортсменов) сердечный выброс редко превышает 25 л/мин. Кроме того, часть общего сердечного выброса, приходящаяся на долю скелетных мышц, *непропорционально увеличивается* за счет большинства других органов [23, 50]. В табл. 20.6 приведены данные, характеризующие распределение крови по различным сосудистым областям у человека при физической нагрузке различной интенсивности.

Распределение сердечного выброса. Увеличение кровотока в работающих мышцах происходит главным образом за счет **местных метаболических механизмов,** следующих за опережающим расширением сосудов (с. 526). Во время нагрузки повышается активность *симпатической нервной системы,* а следовательно, и сосудосуживающие влияния. В *покоящихся мышцах* и в еще большей степени в *чревных и почечных сосудах* эти влияния приводят к существенному снижению кровотока (рис. 20.40). В работающих мышцах им противодействуют местные метаболические регуляторные механизмы, снижающие сопротивление кровотоку. Поскольку это снижение не компенсируется полностью так называемой **коллатеральной вазоконстрикцией** (т. е. сужением остальных сосудов), *общее периферическое сопротивление* уменьшается. В то же время *объем крови* в работающих мышцах не возрастает и может даже снижаться, хотя количество функционирующих капилляров резко увеличивается. Это связано с тем, что мышечные сосуды пережимаются при сокращениях мышц.

При увеличении нагрузки от легкой до субмаксимальной *кожный кровоток вначале снижается,* а затем возрастает для усиления теплоотдачи. Однако при максимальной нагрузке расширение кожных сосудов, необходимое для терморегуляции, временно подавляется (табл. 20.6). *Коронарный кровоток* возрастает в соответствии с работой сердца, *кровоснабжение* же *головного мозга* остается постоянным при любой нагрузке.

В результате сужения *емкостных сосудов кожи,* а также выброса крови из чревных и почечных сосудов к сердцу поступает *значительное дополнительное количество крови.* Интересно, что при длительной работе тонус емкостных сосудов кожи остается высоким, хотя кожный кровоток увеличивается. Это означает, что резистивные сосуды кожи на этой стадии реагируют в соответствии с потребностями терморегуляции, тогда как емкостные сосуды продолжают участвовать в регуляции системного кровотока. Венозному оттоку от работающих мышц способствует их сокращение – «мышечный насос» (с. 518). Общий венозный возврат увеличивается также в результате возрастания присасывающе-нагнетающего насосного эффекта дыхательных движений (с. 519) [31, 48].

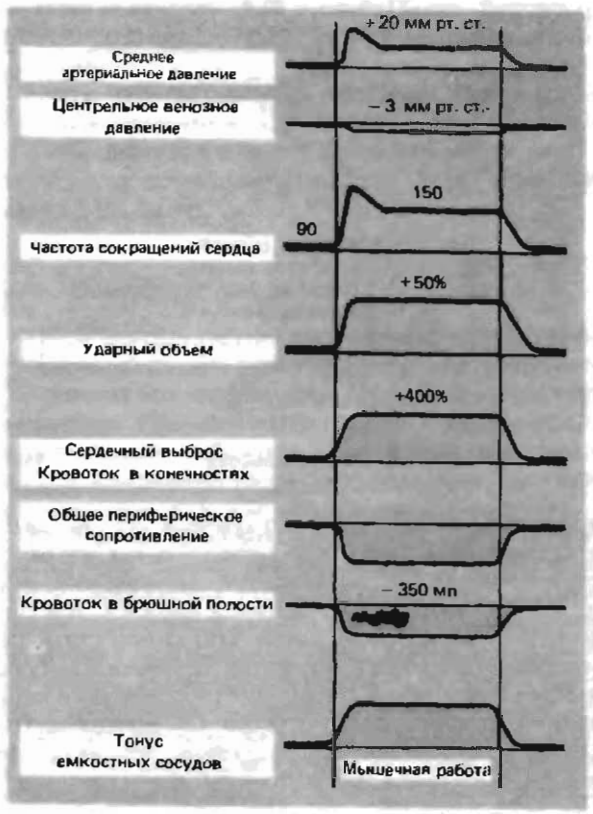


Рис. 20.40. Изменения различных гемодинамических показателей при выполнении мышечной работы в вертикальном положении (кривая кровотока в брюшной полости была получена при измерениях в горизонтальном положении). Приведены средние значения (возможны значительные индивидуальные колебания)

Хотя периферическое сопротивление при физической нагрузке падает, сердечный выброс возрастает в достаточной степени, чтобы *среднее артериальное давление* при увеличении нагрузки повышалось. Поскольку систолическое давление повышается больше, чем диастолическое, пульсовое давление отчетливо возрастает.

После *прекращения работы* артериальное давление довольно быстро снижается. Это связано,

Таблица 20.6. Сердечный выброс и органный кровоток у человека в покое и при физической нагрузке различной интенсивности [23]

Поглощение O_2, мл·мин$^{-1}$·м$^{-2}$	Покой	Легкая нагрузка	Средняя нагрузка	Максимальная нагрузка
	140	400	1200	2000
	Кровоток, мл/мин			
Сосудистая область:				
Скелетные мышцы	1200	4500	12 500	22 000
Сердце	250	350	750	1000
Головной мозг	750	750	750	750
Чревная	1400	1100	600	300
Почечная	1100	900	600	250
Кожа	500	1500	1900	600
Прочие органы	600	400	400	100
Сердечный выброс	5800	9500	17 500	25 000

во-первых, с тем, что расширенные сосуды лишь постепенно суживаются по мере того, как удаляются метаболиты и *покрывается кислородный долг* (с. 692); во-вторых, прекращается насосное действие мышц и дыхательных движений, способствующее ускорению венозного возврата. Сердечный выброс, частота сокращений сердца, потребление кислорода и артериовенозная разница по O_2 возвращаются к исходному уровню тем медленнее, чем интенсивнее была нагрузка (подробнее см. с. 691).

Влияние тренировки. У тренированных лиц по сравнению с нетренированными *частота сокращений* сердца в покое ниже (около 40/мин), а *ударный объем* выше. Таким образом, один и тот же сердечный выброс у тренированных лиц достигается при более низкой частоте сокращений сердца. *Объем крови*, максимальный сердечный выброс и способность к экстракции и поглощению кислорода у них несколько увеличены (подробнее см. с. 706).

Температурный стресс

Наибольшую роль в реакциях сердечно-сосудистой системы на существенные (с точки зрения терморегуляции) температурные воздействия играют изменения кожного кровотока (с. 558).

Тепловой стресс. При повышении температуры окружающей среды кожный кровоток возрастает. При очень большой тепловой нагрузке он может достигать 3000–4000 мл/мин, т. е. быть примерно в 10 раз больше, чем в условиях нейтральной температуры. Тонус *емкостных сосудов* кожи при этом снижается, а *ритм сердца* и *сердечный выброс* повышаются. Уменьшается *диастолическое давление*, тогда как *систолическое* лишь незначительно отклоняется в ту или иную сторону. Степень выраженности всех этих реакций значительно варьирует у разных лиц. У некоторых людей при температуре окружающей среды около 44 °С и высокой влажности (более 85%) сердечный выброс может увеличиваться до 20 л/мин, а диастолическое давление падает ниже 40 мм рт. ст. При таком состоянии возникают симптомы ортостатической гипотонии (с. 550) [50].

Холодовой стресс. При пониженной температуре окружающей среды наблюдаются *обратные реакции*: резистивные и емкостные сосуды кожи суживаются, частота сокращений сердца и сердечный выброс уменьшаются. Артериальное давление имеет тенденцию к повышению. При действии очень низких температур оно может резко измениться.

Эти явления используют в диагностике при постановке так называемой «холодовой пробы». При этом измеряют артериальное давление у человека, одна рука которого погружена в ледяную воду. Эта проба выявляет реактивность симпатической иннервации сосудов. У лиц с «пограничной» гипертензией и феохромоцитомой при холодовой пробе часто наблюдается резкое повышение артериального давления.

При часто повторяющихся температурных воздействиях сосудистые реакции уменьшаются. Это одно из проявлений **адаптации.** Сходное явление – **акклиматизация** – наблюдается при длительном пребывании в экстремальных климатических условиях. Оба этих явления связаны с чрезвычайно сложными функциональными перестройками отдельных систем или организма в целом, многие из которых до конца не ясны.

Кровопотеря

При уменьшении объема крови в результате кровопотери снижается **давление наполнения** сосудистой системы. Это приводит к *уменьшению венозного возврата* и *ударного объема*. Если величина кровопотери не превышает 15 мл на 1 кг массы, то среднее артериальное давление почти не изменяется; при большей кровопотере оно резко падает.

Реакции со стороны сосудов и сердца. Существует несколько механизмов, запускающих компенсаторные реакции при кровопотере. К ним относится изменение импульсации от *барорецепторов* внутригрудных сосудов, предсердий и артерий. Уменьшение этой импульсации приводит к снижению тормозных влияний на сосудодвигательный и кардиоингибиторный центры; в результате наступают рефлекторное *сужение сосудов* и *учащение ритма сердца*. Прежде всего суживаются *резистивные сосуды кожи, скелетных мышц, внутренних органов* и *почек*. Сужение не распространяется на коронарные и мозговые сосуды. Кроме того, сужение *емкостных сосудов* кожи и внутренних органов сопровождается уменьшением емкости соответствующих областей сосудистого русла и тем самым способствует *увеличению давления наполнения* кровеносной системы. Усиливается выработка гормонов мозговым веществом надпочечников, что также может оказывать сосудосуживающий эффект (см. с. 530). Кроме того, емкость кровеносного русла снижается независимо от всех перечисленных выше процессов в результате *упругого последействия сосудов*. Это еще один механизм, способствующий установлению равновесия между емкостью сосудистой системы и уменьшенным объемом крови.

Системы регуляции объема. Сужение резистивных сосудов и уменьшение венозного давления приводят к *снижению давления в капиллярах*, в результате чего больший объем жидкости переходит из тканей в кровь (с. 523). Это сопровождается увеличением объема жидкости во *внутрисосудистом пространстве* и уменьшением – в *межклеточном* и *внутриклеточном*. У человека уже через 15–30 мин после потери 500 мл крови 80–100% плазмы восполняется за счет межклеточной жидкости. При большей кровопотере объем плазмы нормализуется через 12–72 ч, за это время потери белков, не восполнившиеся за счет первоначального выхода альбумина из внеклеточного пространства, восстанавливаются в результате ускорения синтеза. Для восстановления концентрации форменных элементов крови требуется больше времени (4–6 нед) (с. 423).

Снижение почечного кровотока приводит к уменьшению *выделения мочи*, и в результате в крови накапливаются Na^+ и азотсодержащие метаболиты. Одновременно происходит активация *ренин-ангиотензиновой системы*, что способствует стабилизации артериального давления. На связь между чувством жажды при кровопотере и ренин-ангиотензиновой системой указывалось выше (с. 538).

В результате снижения импульсации от предсердных рецепторов рефлекторно увеличивается секреция *вазопрессина*. Повышение содержания ангиотензина приводит к усилению выработки *альдостерона*. В результате происходит задержка солей и воды, что способствует более быстрому *восстановлению равновесия* между водными пространствами.

Резкое падение сердечного выброса и артериального давления сопровождается еще большими нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы (а также других органов), что может привести к шоку (см. ниже).

Сердечно-сосудистый шок

Сердечно-сосудистым (гемодинамическим, циркуляторным) шоком называют такое состояние (независимо от его причин), при котором в результате **уменьшения кровоснабжения тканей** и их кислородного голодания либо (реже) нарушения освобождения или утилизации кислорода наступает постепенное *нарушение функций жизненно важных органов*.

Нарушение кровоснабжения тканей в большинстве случаев бывает связано с тем, что *сердечный выброс слишком мал*, чтобы соответствовать потребностям организма в данных условиях. Такое состояние может быть обусловлено двумя основными причинами: 1) *снижением венозного возврата*, которое в свою очередь может возникать в связи: а) с уменьшением объема крови; б) с падением сосудистого тонуса; в) с резким увеличением периферического сопротивления, и 2) нарушением *функции* самого *сердца*. В более редких случаях первопричиной нарушения кровоснабжения тканей служат расстройства микроциркуляции. По патогенетическим признакам можно выделить следующие виды шока: 1) *гиповолемический*, 2) *кардиогенный*, 3) *нейрогенный*, 4) *септический*, 5) *анафилактический* (это очень упрощенная классификация).

Развитие и течение шока кардинальным образом зависят от того, в какой степени и как долго механизмы регуляции гемодинамики, действующие по принципу отрицательной обратной связи, смогут компенсировать нарушения, связанные с замыканием патологических положительных обратных связей. Последние возникают при нарушении кровоснабжения тканей, приводя к образованию порочного круга и постепенному истощению резервов адаптации организма. На рис. 20.41 приведены основные этапы в патогенезе шока.

Гиповолемический шок. Гиповолемия (уменьшение объема крови) наступает в результате потери *крови* или *воды* и *электролитов* из состава *плазмы*. Чаще всего причиной гиповолемического шока служит *кровотечение* – внутреннее, т. е. в полости или ткани организма (например, при повреждении крупных сосудов, желудочно-кишечных кровотечениях, разрывах печени или селезенки, порезах или размозжении тканей, переломах, операционных или послеоперационных кровотечениях), либо наружное. Различают *геморрагический шок* (связан только с потерей крови) и *травматический шок* (случай, когда повреждения

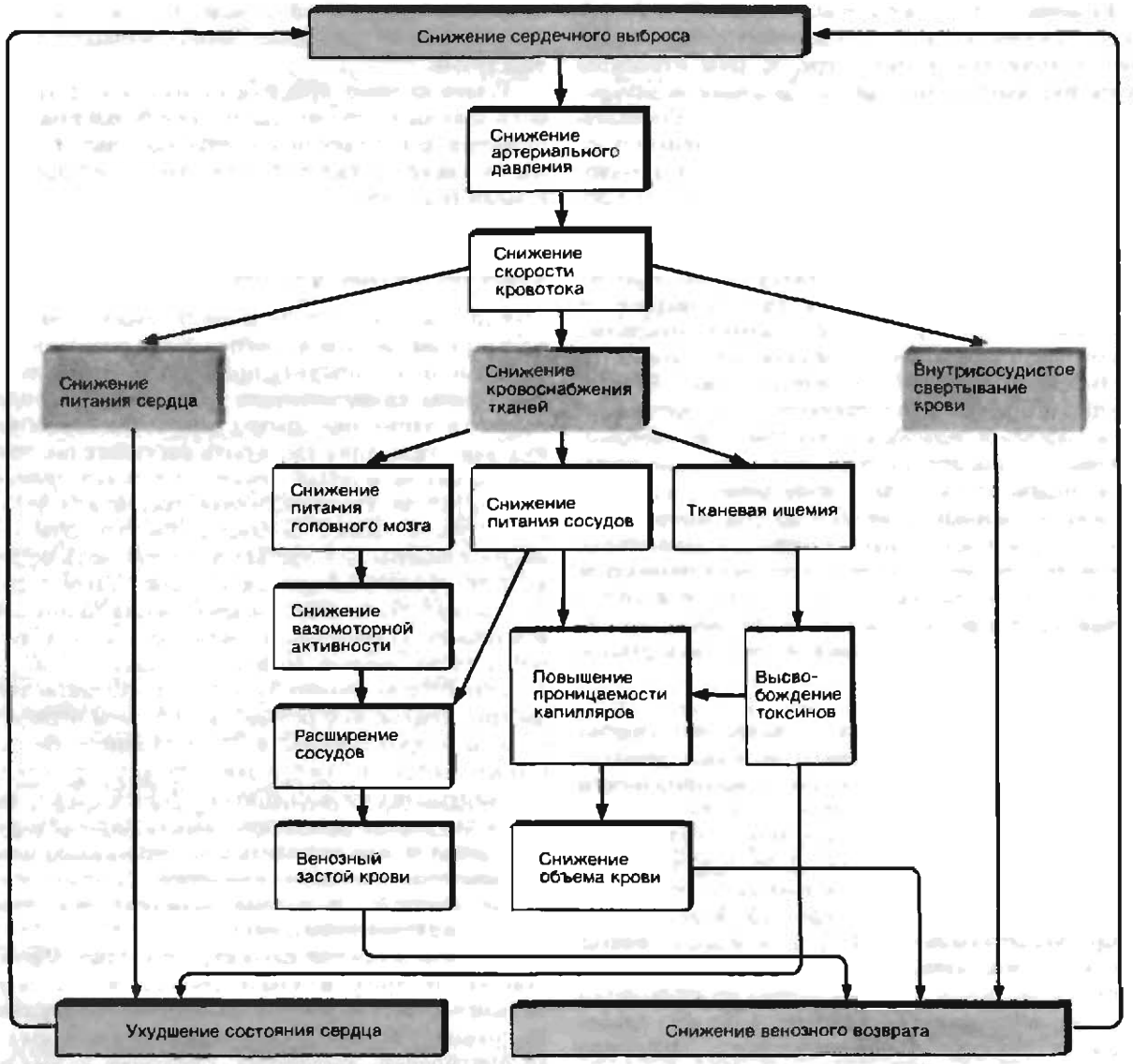


Рис. 20.41. Механизмы положительной обратной связи при развитии шока (по Гайтону [8])

ткани приводят к вторичным нарушениям микроциркуляции и свертывания крови).

Типичные симптомы гиповолемического шока – это *падение артериального давления* (по крайней мере относительно исходного давления у данного лица), *тахикардия*, *уменьшение сердечного выброса*, *бледные и холодные кожные покровы*, *сильная жажда* и *олигурия* (так называемый холодный шок). По мере развития шока наступают следующие изменения микроциркуляции: рефлекторное сокращение *прекапиллярных сфинктеров* сменяется их расслаблением под действием метаболических факторов; при этом *венулы* остаются суженными и кровь **скапливается (секвестрируется)** в капиллярах. В результате гидростатическое давление в капиллярах возрастает и выход жидкости в ткани усиливается. Это приводит к дальнейшему *снижению внутрисосудистого объема*. По мере развития этого процесса наступают настолько выраженные повреждения капиллярных стенок, что в ткани выходит не только жидкость плазмы, но и кровь. Видимо, изменения соотношения тонуса прекапиллярных сфинктеров и венул являются решающим фактором в развитии **необратимого шока** (см. ниже).

Резкое замедление кровотока в микроциркуляторном русле приводит к накоплению в крови CO_2 или продуктов анаэробного метаболизма (молочной кислоты). Это способствует **агрегации эритроцитов.** В результате *возрастает вязкость* крови, что еще больше затрудняет кровоток. Кроме того, в условиях ацидоза снижается чувствительность сосудов к катехоламинам, присутствующим в крови.

Уменьшение тонуса емкостных сосудов приводит к **накоплению крови в венах**; в результате венозный возврат

снижается еще больше. Понижение же тонуса *резистивных сосудов* сопровождается уменьшением периферического сопротивления, в результате чего артериальное давление падает еще ниже.

Функция *миокарда* нарушается при шоке как в результате недостаточности коронарного кровотока, обусловленной пониженным давлением и тахикардией, так и вследствие ацидоза. Кроме того, на миокард, по-видимому, оказывают повреждающее действие токсичные вещества, выделяющиеся из ишемизированных или некротических тканей. Резкое уменьшение почечного кровотока может привести к *почечной недостаточности*.

При тяжелом шоке перевозбуждение *симпатической нервной системы* вследствие *реакции ЦНС на ишемию* может привести к ее параличу. В результате частота сокращений сердца и вазоконстрикторные влияния уменьшаются, что приводит к резкому *нарушению кровоснабжения головного мозга*.

Из этого неполного перечня патологических механизмов, действующих по принципу положительной обратной связи, ясно, что нарушения, приводящие к шоку, могут усиливать его и дальше, вызывая прогрессирующий шок. При *необратимом шоке* патологические изменения настолько значительны, что не могут быть скомпенсированы путем терапевтического воздействия. В результате наступает *смерть от сердечной недостаточности*.

Гиповолемический шок вследствие *потери плазмы* наблюдается при обширных ожогах или при усиленном выделении воды и электролитов через желудочно-кишечный тракт (например, при перитоните, панкреатите и кишечной непроходимости). Потеря плазмы при *ожоговом* гиповолемическом шоке сопровождается значительным увеличением вязкости крови, в результате чего микроциркуляция еще больше нарушается.

Гиповолемический шок может также наступить при *изотонической или гипертонической дегидратации* (с. 821), например при упорной рвоте, диарее, чрезмерном потоотделении, лишении воды, недостатке вазопрессина и т. д.

Кардиогенный шок. Кардиогенный шок – это состояние, при котором сердце не способно перекачивать достаточное количество крови. Он наблюдается в 15% случаев *инфаркта миокарда* (некроза сердечной мышцы); смертность при этом составляет более 80%. Кроме того, кардиогенный шок может возникать при *сердечной недостаточности, желудочковой тахикардии, эмболии легочной артерии* и других заболеваниях.

По симптоматике кардиогенный шок сходен с гиповолемическим. Однако при кардиогенном шоке в связи с нарушением деятельности сердца может наблюдаться *застой крови в венах* малого и/или большого круга.

Нейрогенный шок. Нейрогенный шок возникает в результате резкого *снижения тонуса резистивных и емкостных сосудов*, когда емкость сосудистого русла становится чрезмерно большой по сравнению с объемом крови. При этом падает *среднее давление наполнения*, что приводит к уменьшению венозного возврата и сердечного выброса. Одновременно *уменьшается общее периферическое сопротивление*.

Такой шок наиболее часто возникает при высокой спинномозговой анестезии, вызывающей блокаду эфферентных симпатических волокон (*спинальный шок*). Он может также наступить при *глубоком общем наркозе* вследствие угнетения сосудодвигательного центра или при длительной *ишемии головного мозга* как результат тяжелых нарушений мозговых функций.

К категории нейрогенного шока относится также *обморок*, возникающий при вставании у неврологических больных с различными поражениями симпатической нервной системы, а также в случаях подавления ее активности хирургическими или медикаментозными воздействиями (например, ганглиоблокаторами).

В противоположность этому **ортостатический коллапс (синкопе)** – возникающий в отсутствие органических нарушений (с. 550) и связанный, подобно обмороку, с сильными эмоциональными потрясениями (травмой, испугом, болью), очевидно, обусловлен не утратой сосудодвигательных влияний, а скорее *возбуждением парасимпатической нервной системы*, которое приводит к снижению частоты сокращений сердца и расширению сосудов скелетных мышц. В результате из-за наступающего падения артериального давления и уменьшения сердечного выброса кровоснабжение головного мозга становится недостаточным, и происходит потеря сознания (*вазовагальный криз*).

Шок от перегрева (*тепловой удар*), как и нейрогенный шок, обусловлен несоответствием между емкостью сосудистого русла и объемом крови. В большинстве случаев он усугубляется *гиповолемией* вследствие повышенного потоотделения.

Септический шок. Септический шок, обычно называемый *заражением крови*, возникает как осложнение при инфекционных заболеваниях, вызванных грамотрицательными (реже – грамположительными) бактериями. Он может развиваться и протекать совершенно по-разному, что связано с многообразием патогенных микроорганизмов и источников инфекции. По-видимому, причиной шока служат выделяемые бактериями *эндотоксины*, вызывающие повреждение клеток.

Для ранних стадий септического шока *характерно* снижение *давления*, хотя сердечный выброс и частота сокращений сердца обычно бывают повышенными. При этом наблюдается выраженная генерализованная вазодилатация (так называемый «*горячий*», или «*красный*», шок). *Артериовенозная разница по кислороду понижается*. Как предполагаемые причины этих патологических сдвигов рассматривают снижение транспорта O_2 из капилляров в ткани, связанное с повышением сродства гемоглобина к кислороду, а также первичное нарушение окислительного метаболизма в клетках.

На *более поздних стадиях*, когда появляются признаки кислородного голодания, сердечный выброс падает, из-за чего, как и при других видах шока, возникает *порочный круг*: первичное повреждение клеток все больше и больше усугубляется вследствие нарастающей недостаточности кровоснабжения тканей.

Анафилактический шок представляет собой аллергическую реакцию немедленного типа в ответ на антиген, против которого в организме имеются антитела. При этой реакции в кровь выбрасывается в большом количестве *гистамин*, а также *серотонин, брадикинин* и так называемая МРАС (медленно реагирующая анафилактическая субстанция). На начальных стадиях шока преобладает *расширение* артериол, венул и вен; одновременно резко воз-

растает *проницаемость капилляров*. Гемодинамические сдвиги во многом сходны с происходящими при септическом шоке.

Другие виды шока. Шок может наблюдаться при *отравлении* медикаментами (барбитуратами, транквилизаторами и т. п.), а также при *эндокринных расстройствах* (нарушениях функции гипофиза, паращитовидных желез, поджелудочной железы и коры надпочечников). В этих случаях в развитии шока играют роль многие факторы, и особенно часто *гиповолемия* и *ацидоз*.

Лечение при шоке. Основной путь борьбы с шоком — это *устранение его причин* (оперативное вмешательство для остановки кровотечения или удаления источника инфекции, введение антибиотиков, противогистаминных препаратов и т. д.), а также такие *общие мероприятия*, как обеспечение проходимости воздухоносных путей и применение O_2. *При гиповолемическом шоке* можно непосредственно устранить причину расстройства путем *восполнения объема жидкости* (переливание крови, плазмы или кровезаменителя). При других видах шока (за исключением кардиогенного, сопровождающегося венозным застоем) вливание жидкости также дает хороший эффект. В зависимости от вида шока бывают необходимы и другие меры, направленные на *повышение артериального давления*, *стимуляцию сокращений сердца* и *нормализацию реологических свойств крови*, *ликвидацию ацидоза* и т. д.; здесь они не рассматриваются.

20.12. Кровообращение в отдельных органах и его регуляция

Коронарное кровообращение

Кровоснабжение сердца. В *условиях покоя* сердечный кровоток равен примерно 0,8–0,9 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$, что для сердца массой примерно 300 г составляет около 250 мл/мин, или 4% общего сердечного выброса (табл. 20.5). При максимальной нагрузке коронарный кровоток может возрастать в четыре-пять раз, т. е. до 1250 мл/мин (табл. 20.6). На скорость коронарного кровотока влияют *давление в аорте*, *частота сокращений сердца*, вегетативные *нервы*, но наибольший эффект оказывают **метаболические факторы.**

Для коронарных сосудов характерна выраженная *ауторегуляция*. Более подробно коронарный кровоток рассматривается в гл. 19.

Мозговое кровообращение

Кровоснабжение головного мозга. *Средняя* скорость мозгового кровотока составляет 0,5 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$, т. е. примерно 750 мл/мин (учитывая, что мозг взрослого человека имеет массу около 1500 г). Эта величина составляет 13% общего сердечного выброса. Скорость кровотока в сером веществе, богатом нейронами, значительно выше, чем в белом (0,8–1,1 и 0,15–0,25 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$ соответственно).

При чрезвычайно интенсивном возбуждении нейронов головного мозга (например, при генерализованных судорогах) мозговой кровоток может возрастать на 50%. Возможно также увеличение кровотока в отдельных областях головного мозга при усилении их активности, однако общий мозговой кровоток при этом изменяется незначительно.

Регуляция мозгового кровотока. Величина просвета сосудов зависит в основном от **метаболических факторов,** в частности от *напряжения* CO_2 в капиллярах и тканях, *концентрации ионов* H^+ в околососудистом пространстве и *напряжения* O_2. Увеличение напряжения CO_2 сопровождается выраженным *расширением сосудов*; так, при возрастании P_{CO_2} вдвое кровоток также примерно удваивается. Действие CO_2 опосредовано ионами H^+, выделяющимися при диссоциации угольной кислоты. Другие вещества, при накоплении которых увеличивается концентрация ионов H^+ (молочная кислота и прочие продукты обмена), также усиливают мозговой кровоток. Неврологические проявления *гипервентиляционного синдрома* (головокружение, помутнение сознания, судороги и т. п.) обусловлены, напротив, снижением мозгового кровотока в результате гипокапнии. При уменьшении напряжения O_2 сосуды расширяются, а при повышении несколько суживаются, хотя в целом изменения напряжения O_2 оказывают меньшее влияние на кровоток, чем сдвиги напряжения CO_2.

В сосудах мозга хорошо выражена **миогенная ауторегуляция,** поэтому при изменениях гидростатического давления в связи с переменой положения тела мозговой кровоток остается постоянным. Таким образом, кровоснабжение головного мозга регулируется преимущественно **местными** миогенными и метаболическими **механизмами.** Влияние вегетативных нервов на мозговые сосуды имеет второстепенное и пока еще до конца не выясненное значение.

Кровообращение в печеночных и портальных сосудах

Особенности кровоснабжения. Брыжеечные, панкреатические, селезеночные и печеночные сосуды вместе взятые часто называют *чревным сосудистым руслом*, так как все они иннервируются чревными симпатическими нервами. Кровь поступает к печени по печеночной артерии и воротной вене (v. porta), причем по воротной вене притекает кровь, уже прошедшая через капилляры кишечника, поджелудочной железы и селезенки (бассейны верхней брыжеечной и селезеночной артерий). В результате ветвления печеночной артерии и воротной вены

образуются междолевые артерии и вены, которые проникают в паренхиму печени через ее ворота. Эти сосуды неоднократно делятся и образуют единую систему крупнокалиберных анастомозирующих капилляров – синусоидов печени. В центре каждой дольки синусоиды объединяются в центральную вену. Центральные вены сливаются в собирательные вены, а те в свою очередь в более крупные ветви печеночных вен.

Среднее давление в печеночной артерии равно 100 мм рт.ст. В сосудах печени оно падает и в центральных венах составляет около 5 мм рт.ст. В воротную вену поступает кровь, уже прошедшая через капилляры кишечника и селезенки, и давление в этой вене составляет 10–12 мм рт.ст. В связи с тем что сосудистое сопротивление синусоидов печени мало, небольшой градиент давления между воротной и центральной венами (5–7 мм рт.ст.) вполне достаточен для обеспечения кровотока. Сосудистая сеть печени обширна и обладает большой эластичностью, поэтому даже при незначительных изменениях давления, возникающих, например, из-за нарушения оттока по печеночным венам или снижения притока крови от кишечника, внутрипеченочный объем крови существенно изменяется. В целом в чревных сосудах содержится около 20% общего объема крови.

В условиях покоя печеночный кровоток составляет примерно 1,0 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$, т.е. в целом 1400 ± 300 мл/мин; это примерно 25% общего сердечного выброса. Около 25% крови поступает в печень по печеночной артерии; при повышенном потреблении печенью кислорода эта величина может возрастать до 50%. Полностью оксигенированная кровь, поступающая по печеночной артерии, примерно на 40% удовлетворяет потребности печени в кислороде; остальные 60% покрываются за счет воротного кровотока. Хотя кровоток в воротной вене намного больше, чем в печеночной артерии, содержание кислорода в крови воротной вены в той или иной степени понижено, так как он поглощается при прохождении через капилляры кишечника, поджелудочной железы и селезенки.

Регуляция чревного кровотока. *Чревные сосуды* иннервируются **симпатическими сосудосуживающими волокнами.** При сужении этих сосудов из чревной области в другие отделы кровеносного русла выбрасывается большой объем крови. Напротив, расширение чревных сосудов сопровождается существенным снижением периферического сопротивления и увеличением сосудистой емкости, что приводит к депонированию значительного количества крови.

Кровоток в *слизистой* и *подслизистой* оболочках кишечника возрастает при усилении активности расположенных здесь желез. Полагают, что увеличение кровотока обусловлено выделением *брадикинина* (с. 530), хотя не исключено участие и других факторов. Повышение кровотока в *мышечной оболочке* при усилении моторики кишечника наступает под действием *метаболических факторов*.

В резистивных сосудах кишечника и печени хорошо развита **ауторегуляция**, и при длительной стимуляции сосудосуживающих нервов ауторегуляторные влияния начинают преобладать над нервными. Это так называемое *ауторегуляторное ускользание* обусловлено тем, что при сужении сосудов наступает ишемия тканей и эффекты местных метаболических факторов усиливаются, сводя на нет нервные влияния. Повышение давления в воротной вене и венах печени вызывает *сужение* печеночных артериол путем ретроградного (через капилляры) усиления миогенных *ауторегуляторных реакций;* в результате приток крови к печени снижается. Многие стороны печеночного кровоснабжения еще не ясны из-за большой сложности сосудистого русла печени. Однако *изменение емкости печеночного русла* под действием сосудодвигательных нервов, по-видимому, имеет *большое физиологическое значение*, так как при этом из одной только печени в сосудистую систему за *короткий срок* может выбрасываться до половины внутрипеченочного объема крови, равного 700 мл.

Почечное кровообращение

Кровоснабжение почек. Средняя скорость почечного кровотока в условиях покоя составляет около 4,0 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$, т.е. в целом для почек, масса которых около 300 г, примерно 1200 мл/мин. Это приблизительно 20% общего сердечного выброса.

Особенность кровоснабжения почек заключается в наличии двух последовательных капиллярных сетей. Приносящие (*афферентные*) артериолы распадаются на клубочковые капилляры, отделенные от околоканальцевого капиллярного ложа выносящими (эфферентными) артериолами. *Эфферентные* артериолы характеризуются высоким гидродинамическим сопротивлением. Давление в *клубочковых капиллярах* довольно велико (около *60 мм рт. ст.*), а в *околоканальцевых* относительно мало (около *13 мм рт. ст.*).

Регуляция почечного кровотока. Для сосудов почек характерны хорошо развитые **миогенные ауторегуляторные механизмы,** благодаря которым кровоток и капиллярное давление в области нефронов поддерживаются на постоянном уровне при колебаниях артериального давления от 80 до 180 мм рт.ст. Примерно 90% общего почечного кровотока приходится на сосуды коркового слоя; величина его кровоснабжения составляет 4–5 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$. Кровоток в наружных и внутренних слоях мозгового вещества равен соответственно 1,2 и 0,2 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$.

Почечные сосуды иннервируются симпатически-

ми *сосудосуживающими нервами*. Тонус этих нервов в условиях покоя невелик. При переходе человека в *вертикальное положение* или при *кровопотере* почечные сосуды участвуют в общей вазоконстрикторной реакции, обеспечивающей поддержание кровоснабжения сердца и головного мозга. Почечный кровоток снижается также при физической нагрузке и в условиях высокой температуры. Это обеспечивает компенсацию снижения артериального давления, связанного с расширением мышечных и кожных сосудов.

Кровообращение в скелетных мышцах

Кровоснабжение скелетных мышц. Кровоток в скелетных мышцах в покое составляет около 0,03–0,04 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$. Поскольку общая масса скелетных мышц равна примерно 30 кг, мышечный кровоток в целом составляет 900–1200 мл/мин, т.е. 15–20% общего сердечного выброса. При *максимальной физической нагрузке* мышечный кровоток может достигать 0,5–1,3 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$ (ср. с. 706) [10].

Регуляция мышечного кровотока. Сосуды скелетных мышц иннервируются симпатическими *сосудосуживающими* волокнами. При максимальном раздражении этих волокон кровоток в мышцах снижается примерно до 25% уровня в условиях покоя. Вместе с тем у человека, готовящегося к мышечной деятельности, повышение симпатического тонуса может привести к четырехкратному увеличению кровотока в мышцах (подробнее об этом эффекте см. с. 544).

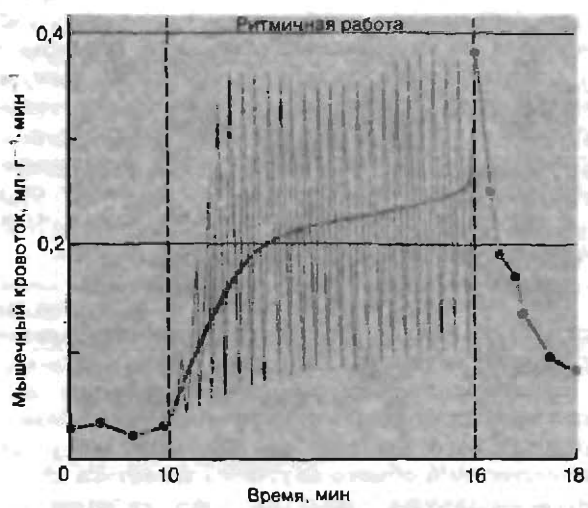


Рис. 20.42. Ритмичные колебания кровотока в икроножной мышце человека во время периодических сокращений. В перерывах между сокращениями кровоток значительно выше, чем во время самих сокращений. Средняя скорость кровотока постоянно возрастает (по Barcroft)

При *мышечной работе* преобладают местные *метаболические регуляторные сосудорасширяющие* влияния. Однако кровоток изменяется также в результате *механического сдавления* сосудов сокращающимися мышцами. Если сокращение длительное, но сила его не превышает половины максимально возможной, мышечный кровоток вначале снижается, затем вновь возрастает и становится больше, чем в исходном состоянии. В фазе *расслабления* он временно еще больше увеличивается; это так называемая *реактивная гиперемия* (с. 528). При очень сильных сокращениях кровоток падает ниже исходного уровня пропорционально силе сокращения и может полностью прекратиться. В этих случаях реактивная гиперемия в фазе расслабления выражена сильнее.

Ритмичные мышечные сокращения сопровождаются аналогичными колебаниями кровотока – уменьшением во время фазы сокращения и повышением в фазе расслабления. При этом средняя скорость кровотока всегда больше, чем в условиях покоя (рис. 20.42). Отсюда понятно, почему при динамичной мышечной работе, когда сокращения и расслабления постоянно чередуются, мышцы утомляются меньше, чем при статической нагрузке.

Кожное кровообращение

Кровоснабжение кожи. Даже в условиях *нейтральной температуры* окружающей среды кровоток *в различных участках кожи* в покое значительно *колеблется* в зависимости от температуры кожных покровов. По-видимому, кожный кровоток изменяется в пределах от 0,03 до 0,1 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$, или в целом (учитывая, что общая масса кожных покровов составляет 5000 г) от 150 до 500 мл/мин.

Регуляция кожного кровотока. В регуляции кожного кровотока участвуют два разных механизма, роль которых неодинакова в разных участках кожи. Сосуды кожи акральных участков (кисти рук, стопы, мочки ушей) богато иннервированы симпатическими *адренергическими сосудосуживающими волокнами*, обладающими относительно высоким тонусом даже при нейтральной температуре. Расширение таких сосудов связано с центральным торможением тонуса сосудосуживающих нервов. Расширение же сосудов кожи проксимальных участков конечностей и туловища происходит преимущественно непрямым путем: оно опосредовано выделением *брадикинина при* возбуждении *холинергических волокон*, стимулирующих потоотделение (с. 676). Сужение всех кожных сосудов обусловлено повышением тонуса симпатических адренергических волокон.

Благодаря большой *емкости подсосочкового* венозного сплетения (около 1500 мл) изменения тонуса кожных вен могут сопровождаться значи-

тельными сдвигами объема крови в сосудистом русле кожи. В связи с этим важная функция кожных сосудов заключается в **депонировании крови.**

Кожный кровоток и терморегуляция. Важнейшей функцией кожного кровотока является терморегуляция. При *тепловом стрессе* величина общего кровотока в коже может возрастать до 3 л/мин (при экстремальных условиях он может быть даже выше). Однако в зависимости от участка кожи эти изменения значительно варьируют. Наибольшие колебания кровотока наблюдаются в коже *дистальных отделов конечностей*; так, в холодной среде кровоток в пальцах рук может упасть до 0,01 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$, а в горячей увеличиться до 1,5 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$. Реакция сосудов кожи проксимальных участков конечностей и туловища значительно слабее.

Увеличение кожного кровотока в условиях высокой температуры связано частично с открытием множества *артериовенозных анастомозов* (рис. 20.21). Через эти анастомозы большая часть крови оттекает в вены, минуя капилляры. Благодаря высокой теплопроводности тканей этот механизм служит чрезвычайно эффективным способом теплоотдачи через кожу. В то же время предупреждаются нежелательные эффекты увеличения кровотока, не связанного с потребностями питания (снижение P_{CO_2}). Кроме того, благодаря низкому гидродинамическому сопротивлению артериовенозных анастомозов потери энергии в этом участке сосудистого русла снижаются.

Кожный кровоток при физической нагрузке. Наряду с другими приспособительными изменениями гемодинамики увеличение гидродинамического сопротивления в сосудах кожи вследствие их сужения способствует поддержанию артериального давления в условиях физической нагрузки. Когда мышечная деятельность осуществляется при высокой температуре окружающей среды, преобладают терморегуляторные сосудорасширяющие механизмы, и в результате уменьшается часть общего кровотока, приходящаяся на работающие мышцы. Именно этим обусловлен тот факт, что выполнение работы при высокой температуре окружающей среды чаще приводит к коллапсу.

Кровообращение в матке и у плода

Кровоснабжение матки. Кровоток в небеременной матке колеблется в соответствии с изменениями метаболизма миометрия и эндометрия в ходе менструального цикла.

Во время *беременности* маточный кровоток значительно возрастает (у животных обнаружено увеличение кровотока в 20–40 раз). По-видимому, это связано с местным действием гормонов (эстрогенов). Поскольку потребление маткой кислорода в это время велико, а масса ее возрастает примерно в 100 раз, *насыщение крови кислородом* в межворсинчатом пространстве, несмотря на увеличенный кровоток, составляет *лишь около 80%*. Незадолго до родов маточный кровоток снижается, что связано, очевидно, со сдавлением артерий матки вследствие ее повышенного тонуса и сильных сокращений во время родов.

Плацентарное кровообращение. У плода плацента выполняет функцию *легких, желудочно-кишечного тракта и почек*. Кровь матери свободно проникает в лакунарные межворсинчатые пространства, куда выдаются ворсинки хориона. В их капиллярах течет кровь плода, поглощающая в этой области кислород и отдающая CO_2. Транспорт кислорода облегчается благодаря повышенной кислородной емкости гемоглобина плода, однако обмен O_2 и CO_2 через толстые клеточные слои ворсинок хориона происходит не так свободно, как через альвеолы легких. Плацентарный барьер обладает двусторонней проницаемостью для воды, электролитов и низкомолекулярных белков.

Кровообращение плода. От *плаценты* кровь плода, не полностью насыщенная кислородом, оттекает через пупочную вену, проходящую в пуповине. Отсюда бóльшая часть крови поступает через венозный проток в нижнюю полую вену, где смешивается с дезоксигенированной кровью от нижних областей тела (рис. 20.43). *Меньшая* часть крови оттекает в левую ветвь воротной вены, проходит через печень и печеночные вены и поступает в нижнюю полую вену. По нижней полой вене в правое предсердие течет смешанная кровь, насыщение которой кислородом составляет 60–65%. Почти вся эта кровь поступает через клапаны нижней полой вены непосредственно к овальному отверстию и через него в левое предсердие. Из левого желудочка она выбрасывается в аорту и далее в большой круг кровообращения.

Кровь из верхней полой вены сначала поступает через правое предсердие и правый желудочек в легочный ствол. Поскольку легкие находятся в спавшемся состоянии, сопротивление их сосудов велико и давление в легочном стволе в момент систолы временно превышает давление в аорте. Это приводит к тому, что бóльшая часть крови из легочного ствола поступает через артериальный проток в аорту и лишь относительно небольшое ее количество протекает через капилляры легких, возвращаясь в левое предсердие через легочные вены. Артериальный проток впадает в аорту дистальнее места ответвления артерий головы и верхних конечностей, поэтому эти части тела получают более насыщенную кислородом кровь из левого желудочка. Часть крови поступает через две пупочные артерии (отходящие от подвздошных артерий) и пуповину в плаценту; остальная часть крови снабжает нижние отделы туловища.

Поскольку *предсердия* сообщаются между собой

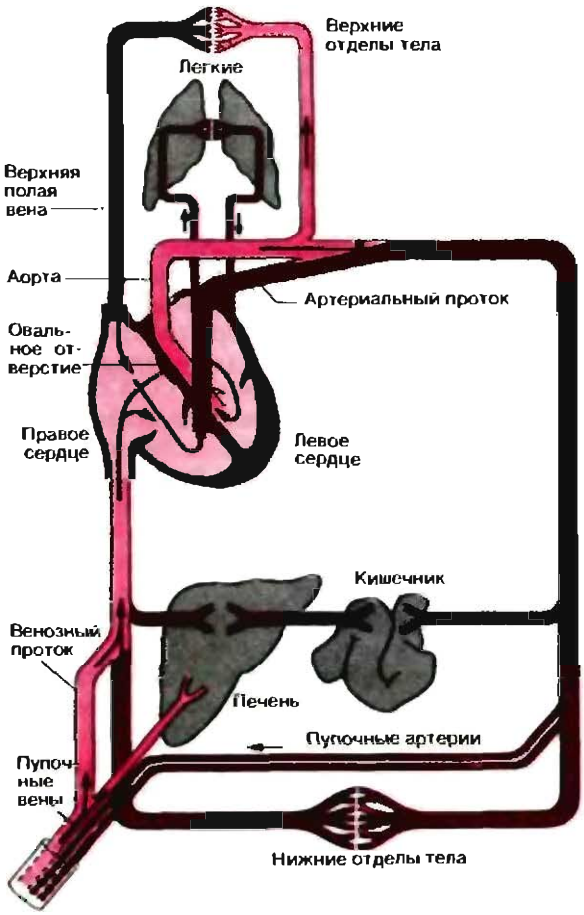


Рис. 20.43. Кровообращение у плода (по Guyton). Подробнее см. в тексте

посредством *овального отверстия*, а *легочная артерия и аорта* соединены *артериальным протоком*, желудочки *в значительной степени* функционируют *параллельно*. Такой «двойной желудочек» может перекачивать около **200–300 мл крови на 1 кг массы в минуту.** 60% этого количества поступает к плаценте, а остальная кровь (40%) омывает ткани плода. В конце беременности артериальное давление у плода составляет 60–70 мм рт. ст., а частота сокращений сердца – 140/мин (120–160/мин).

Изменения кровообращения после рождения. При перевязке пупочных артерий во время родов периферическое сопротивление в сосудистом русле плода повышается и давление в аорте возрастает. После того как новорожденный утрачивает связь с плацентой, напряжение CO_2 в крови увеличивается, что приводит к возбуждению дыхательного центра. При первом вдохе ребенка его легкие расправляются, сопротивление их сосудов падает и легочный кровоток возрастает. Кроме того, поскольку давление в грудной клетке ниже атмосферного, из плаценты в кровеносное русло новорожденного засасывается более 100 мл крови (*плацентарная трансфузия*). Падение давления в легочной артерии и повышение его в аорте приводят к тому, что кровь в артериальном протоке начинает течь в обратном направлении. После прекращения поступления крови из плаценты давление в правом предсердии снижается, а в левом возрастает вследствие добавочного притока крови по легочным венам. В результате градиент давления между правым и левым предсердием меняет свое направление и клапан овального окна прижимается к межпредсердной перегородке. Это приводит к первоначальному функциональному закрытию овального окна. Кровоток в артериальном протоке прекращается в результате сокращения мышечных волокон, образующих своего рода сфинктер; это постепенный процесс, завершающийся лишь через несколько дней после рождения. Пока проток еще не закрыт, кровь новорожденного поступает по нему из аорты в легочную артерию, что имеет большое значение для нормального кровоснабжения легких. Примерно через неделю после рождения кровообращение у ребенка осуществляется так же, как у взрослого.

В ряде случаев анастомозы, существующие *у плода*, сохраняются (**незарощение артериального протока** или **овального отверстия**). На долю каждого из этих двух видов нарушений приходится 15–20% всех врожденных пороков сердца. В результате страдает функция сердечно-сосудистой системы (при незарощении артериального протока в малый круг кровообращения может сбрасываться более 50% ударного объема левого желудочка, причем этот объем при данном дефекте увеличен; при незарощении же овального отверстия обычно повышается выброс правого желудочка). Эти нарушения требуют хирургического устранения соответствующих дефектов.

20.13. Измерение давления, кровотока и объема крови в сердечно-сосудистой системе

Измерение давления

Прямые методы. Для прямого (внутрисосудистого) измерения давления требуется ввести в сосуд канюлю или катетер. В прошлом давление измеряли в основном при помощи простых **жидкостных манометров**, например ртутных (для измерения артериального давления) или водных (для измерения венозного давления). Однако из-за инерционности подобных приборов быстрые колебания давления значительно искажаются, поэтому с их помощью можно определить только *среднее давление*.

При помощи **мембранных манометров** можно зарегистрировать более быстрые колебания давления. Такие манометры представляют собой жесткую камеру, одной из стенок которой служит упругая мембрана. Давление в сосуде передается через канюлю, жестко соединенную с камерой, на мембрану, и перемещение последней регистрируется при помощи либо *механического* (рычаг), либо *оптического* (зеркальце), либо *электрического* (датчик) устройства. Современные мембранные датчики давления обладают очень небольшой массой и крайне жесткой мембраной, перемещения которой минимальны. При помощи таких датчиков можно надежно регистрировать

изменения давления, происходящие с частотой 1000 Гц и более. В так называемых *тензометрических датчиках* используются проволочки или кристаллы полупроводника; при смещении мембраны эти элементы растягиваются и их сопротивление меняется (для его измерения служит *мостик Уитстона*). В датчиках другого типа мембрана представляет собой одну из пластин *конденсатора*; когда под действием приложенного давления расстояние между пластинами изменяется, меняются и емкость конденсатора и, следовательно, снимаемый с него электрический сигнал. Можно также измерить изменения напряжения на катушке индуктивности при перемещении в ней железного сердечника, связанного с мембраной.

Для того чтобы при записи быстрых изменений давления не искажались их *амплитуда и фазовые соотношения*, *собственная частота колебаний* манометра должна в *10 раз превышать* максимальную частоту регистрируемых колебаний. В этом случае на измерение не будут оказывать влияние инерция так называемой эффективной массы и трение жидкости (при условии, что камера манометра и соединительная система целиком заполнены соответствующей жидкостью и не содержат пузырьков газа, обладающих сжимаемостью). Сигнал, снимаемый с выхода датчика, мал, и, для того чтобы его можно было вывести на регистрирующие устройства, он должен быть предварительно усилен при помощи электронных усилителей.

Непрямые методы. Основным прибором для непрямого измерения *артериального давления* в клинике служит *сфигмоманометр*, сконструированный Рива-Роччи. Как правило, артериальное давление измеряется на плече исследуемого, находящегося в сидячем или лежачем положении. Одним из элементов сфигмоманометра служит надувная резиновая манжета, у наружной поверхности которой прикреплен слой нерастяжимой ткани. Для накачивания воздуха в манжету используется ручная груша, а для выпуска воздуха – клапан; таким образом, давление в манжете можно установить на любом уровне и измерить при помощи соединенного с ней ртутного или мембранного манометра.

При использовании **аускультативного метода** Короткова на плечевую артерию в области локтевого сгиба (дистальнее манжеты) накладывают стетоскоп, и о систолическом и диастолическом давлении судят по характерным звукам (рис. 20.44). При этом в манжете создают давление выше предполагаемого систолического давления у исследуемого; в результате плечевая артерия полностью сдавливается и кровоток в ней прекращается. Затем, открывая клапан, начинают *медленно* понижать давление в манжете. Когда давление в манжете становится ниже *систолического*, появляются короткие, четкие тоны, сопровождающие каждый пульсовый удар (*тоны Короткова*). Эти тоны возникают в тот момент, когда максимальное систолическое давление преодолевает давление в манжете и кровь проталкивается через сдавленную область артерии. По мере дальнейшего снижения давления в манжете тоны сначала становятся громче, а затем либо

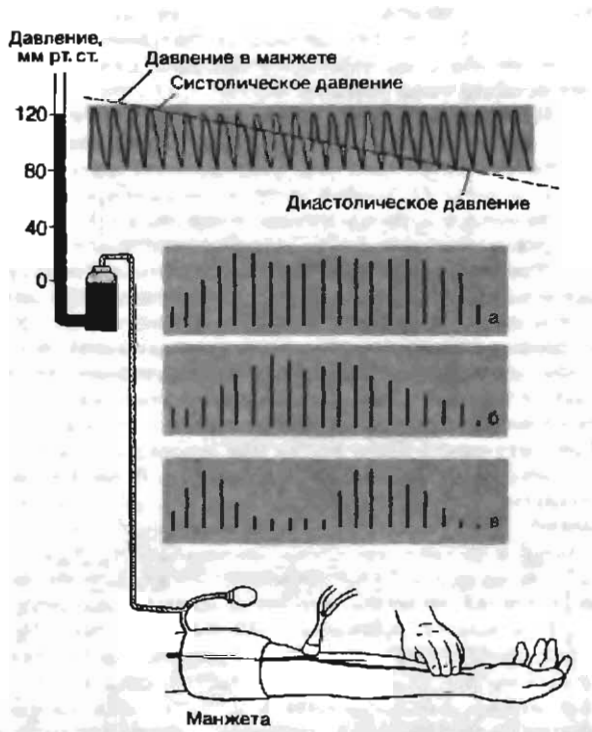


Рис. 20.44. Измерение артериального давления у человека по способу Рива-Роччи. Приведена схема наиболее распространенных звуковых явлений (тонов Короткова) при аускультативном методе определения давления. Подробнее см. в тексте

остаются постоянными (рис. 20.44, *а*), либо несколько стихают (рис. 20,44, *б*). Иногда после начального возрастания амплитуды тонов она временно снижается (так называемый *аускультативный провал* (рис. 20.44, *в*), а затем вновь повышается. *Диастолическое давление* соответствует такому давлению в манжете, при котором тоны начинают *резко стихать и быстро исчезают*.

По-видимому, тоны Короткова связаны с *турбулентным током* крови, возникающим из-за повышенной скорости кровотока в суженной артерии под манжетой. Когда давление в манжете лишь несколько меньше систолического, турбулентный кровоток наблюдается в течение короткого промежутка времени, соответствующего систолическому максимуму. По мере дальнейшего снижения давления в манжете время такого кровотока возрастает, занимая весь период систолы. Когда давление в манжете становится незначительно ниже диастолического, артерия еще несколько сдавлена, и кровоток в ней постоянно турбулентный, пока давление в манжете не станет столь низким, что восстанавливается обычный ламинарный ток крови.

При *повышении активности сердечно-сосудистой системы* (например, при интенсивной физической нагрузке, тиреотоксикозе или недостаточности артериального клапана) тоны Короткова часто сохраняются после того, как начинают стихать; при этом они лишь постепенно ослабе-

вают, но иногда не исчезают вплоть до нулевого давления в манжете. В таких случаях следует учитывать не только систолическое и диастолическое давление, но и давление, при котором тоны исчезают.

Пальпаторный метод позволяет определить только систолическое давление. В этом случае также используется сфигмоманометр Рива-Роччи и определяется давление, при котором пульс на лучевой артерии *исчезает* при нагнетании воздуха в манжету и *снова появляется* при выпуске воздуха.

Для того чтобы правильно определить артериальное давление по методу Рива-Роччи–Короткова, необходимо, чтобы манжета располагалась на уровне сердца (для исключения влияний гидростатического давления). Кроме того, ширина манжеты должна составлять примерно половину окружности плеча. Для измерения давления у взрослых применяется стандартная манжета шириной 12 см. Если окружность плеча велика или необходимо измерить давление на бедре, следует использовать более широкие манжеты; в педиатрической же практике, напротив, применяют более узкие. В том случае, если манжета мала, для сдавления артерии требуется большее давление, и результаты измерений получаются завышенными; если же манжета широка, то регистрируется заниженное давление.

При помощи *пружинных манометров* можно определить артериальное давление по пульсовым колебаниям, передающимся от артерии на манжету (*осциллометрический метод*). Когда давление в манжете выше систолического, регистрируются колебания малой амплитуды, связанные с ударами пульсовой волны о сдавленную артерию. Как только давление в манжете становится ниже систолического, просвет артерии начинает на короткое время (во время пика давления) открываться, и амплитуда колебаний возрастает. Максимальные колебания регистрируются при давлении в манжете, примерно равном диастолическому, так как при этом во время систолы просвет артерии открыт, а во время диастолы закрыт. Когда давление в манжете падает еще ниже, просвет артерии уже не закрывается, и амплитуда колебаний быстро падает до некой малой величины, которая впоследствии уже не изменяется.

Сфигмоманометрические методы не позволяют осуществлять постоянную запись давления. Тем не менее при помощи *автоматических* измерений и записи тонов с использованием микрофонов (или записи изменений кровотока при помощи ультразвуковых датчиков) можно производить повторные измерения через определенные промежутки времени (кратчайший возможный промежуток составляет около 30 с). Поэтому даже этот простой способ можно использовать для изучения изменений давления в течение длительного периода времени.

Измерение венозного давления. В клинике периферическое венозное давление обычно определяют в *вене руки*, точно на уровне правого предсердия (больной при этом должен лежать). Правое предсердие располагается в грудной клетке примерно на середине расстояния от позвоночника до грудины, т. е. на 10 см выше уровня спины. *Периферическое венозное давление* в этом случае составляет от 3 до 15 см вод. ст. Что касается *центрального венозного давления*, то о нем можно судить при помощи следующего приема: больной ложится на бок и свешивает руку; тем самым добиваются того, что вены руки под влиянием гидростатического давления расширяются и не происходит их гемодинамического разобщения с остальным венозным руслом. При расчете центрального венозного давления делают поправку на гидростатическое давление в исследуемой вене. Давление, измеренное таким способом, примерно на 4 см вод. ст. *превышает* давление в правом предсердии (это связано с гидродинамическим сопротивлением на участке между веной и сердцем). Для более точного определения центрального венозного давления в правое предсердие вводят катетер с миниатюрным датчиком давления на конце (либо соединенный с электроманометром, расположенным вне организма больного).

О венозном давлении можно приближенно судить по степени наполнения шейных вен. При нормальном венозном давлении *шейные вены* у сидящего человека *находятся в спавшемся состоянии*. Если давление превышает 15 см вод. ст., четко определяются наполненные кровью вены нижних отделов шеи; если же венозное давление выше 20 см вод. ст., шейные вены сильно набухают. Еще одним показателем венозного давления служит уровень (по отношению к сердцу), на котором вены кисти или руки спадаются при поднятии руки или наполняются при ее опускании.

Измерение кровотока

Для измерения кровотока используют множество процедур, основанных на самых разных физических принципах. Наиболее важное значение имеют те из общепринятых способов, при которых кровоток измеряется в интактном сосуде.

Электромагнитная флоуметрия. При использовании электромагнитной флоуметрии сосуд помещают между полюсами электрического магнита, так что силовые линии пересекают длинную ось сосуда. Когда кровь, представляющая собой раствор электролитов, проходит через магнитное поле, возникает напряжение, направленное перпендикулярно силовым линиям и кровотоку. Это напряжение можно измерить при помощи электродов, соответствующим образом расположенных на наружной стенке сосуда. Поскольку регистрируемое напряжение в каждый момент времени пропорционально *расходу крови*, этот метод позволяет подробно изучать пульсирующий кровоток. При помощи вживленных датчиков можно производить длительную регистрацию кровотока в сосудах диаметром от 1 мм и выше, вплоть до аорты.

Ультразвуковая флоуметрия. Этот метод основан на измерении времени прохождения ультразвуковых волн. Сосуд помещают между двумя половинами цилиндрической трубки, с обоих концов которой на противоположных сторонах находятся кристаллы. Эти кристаллы действуют попеременно как источники и приемники ультразвукового сигнала, проходящего через сосуд по диагонали. Время прохождения сигнала в направлении кровотока меньше, чем в обратном направлении; это время измеряют при помощи электронного устройства и по разнице затраченного времени вычисляют *объемную скорость кровотока* в сосуде.

Существует еще один, чрескожный (т. е. не требующий повреждения кожи) ультразвуковой метод определения

линейной скорости кровотока в поверхностных сосудах. При использовании этого метода ультразвуковые волны посылают через сосуд в диагональном направлении с помощью одного кристалла, а отраженные волны улавливают другим. В соответствии с *эффектом Допплера*, когда частицы крови движутся по направлению к воспринимающему кристаллу, частота отраженных волн выше, чем испускаемых передатчиком, и наоборот. Таким образом, разница между исходной и отраженной частотами пропорциональна скорости движения частиц крови.

При использовании аппаратуры, позволяющей одновременно измерить диаметр сосуда, можно также определить *объемную скорость кровотока*.

Термоэлектрические методы. При помощи методов, основанных на изменениях *теплопроводности* тканей в зависимости от их кровоснабжения, можно производить длительные измерения относительных колебаний **местного кровотока.** Для этого используют два термоэлектрических элемента, представляющих собой биполярные электроды. Один из них при помощи электрического тока подогревается до постоянной температуры, немного большей температуры окружающих тканей. Об изменениях кровотока судят по разнице температур между нагретым и ненагретым электродами (температура последнего такая же, как и ткани). При увеличении кровотока эта разница снижается, так как тепло быстрее проводится от нагретого элемента. Оба элемента можно вмонтировать в игольчатый *термощуп*, позволяющий измерить кожный и мышечный кровоток у человека. В опытах на животных такие термощупы используют также для определения кровотока в миокарде, печени и головном мозге.

Окклюзионная плетизмография. При этом методе исследования объемную скорость кровотока в артериях оценивают по тому, насколько увеличивается объем конечности (или части конечности) при прекращении венозного оттока. Для этого конечность помещают в жесткий, герметически закрывающийся сосуд. Выше сосуда на конечность накладывают надувную манжету и создают в ней давление, несколько меньшее диастолического. При этом венозный кровоток прекращается, а артериальный не страдает. В результате объем конечности увеличивается, и это увеличение объема регистрируется. *Артериальный приток* вычисляют, исходя из скорости нарастания объема конечности в первые моменты исследования. По мере того как вены наполняются кровью, давление в них повышается и через некоторое время превышает давление в манжете, что приводит к восстановлению венозного оттока. С этого момента устанавливается *равновесие* при новых значениях *объема*; при этом, если известно венозное давление, можно вычислить растяжимость сосуда (V/P). Измерить изменение объема конечности можно и с помощью более простого метода, поместив вокруг нее датчик растяжения, сигнал с которого пропорционален степени его растяжения, т. е. изменению окружности (а следовательно, и объема) конечности.

Измерение сердечного выброса у человека. Сердечный выброс у человека можно измерить при помощи *непрямых методов*, не требующих каких-либо серьезных хирургических процедур. Эти методы основаны либо непосредственно на *принципе Фика*, либо на косвенно связанных с ним способах *разведения индикатора*.

В соответствии с **принципом Фика** поглощение кислорода легкими ($\dot{V}_{O_2}$), артериовенозная разница по кислороду ($авP_{O_2}$) и легочный кровоток ($\dot{V}_л$) связаны следующим уравнением:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_л \cdot авP_{O_2}, \text{ или } \dot{V}_л = V_{O_2}/авP_{O_2}. \qquad (21)$$

На рис. 20.45, *А* приведен пример расчета сердечного выброса (минутного объема, МО) в состоянии покоя.

В норме у человека легочный кровоток равен системному, поэтому полученные при использовании метода Фика данные можно переносить на *выброс левого желудочка*. Однако в связи с тем, что содержание кислорода в крови, оттекающей от разных органов, различно, венозную кровь берут из легочной артерии, куда она поступает от всех органов.

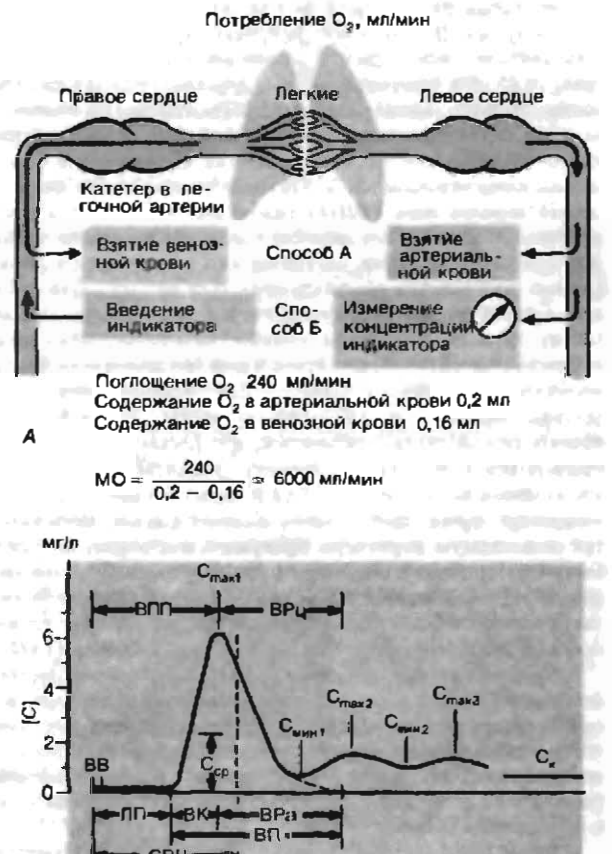


Рис. 20.45. Схема измерения сердечного выброса по способу Фика (*А*) и методу разведения индикатора (*Б*). В случае *Б* вычисляется минутный объем плазмы (МОП); учитывая, что гематокрит равен примерно 45%, общий сердечный выброс составляет около 6500 мл/мин

ную кровь следует забирать при помощи катетера из легочной артерии, где она уже полностью перемешалась. Сердечный выброс можно измерять аналогичным образом, используя в качестве индикатора CO_2 или небиологические газы – ацетилен, закись азота и т.д.

При использовании так называемых **методов разведения** в кровь как можно быстрее (а не постепенно, как при поглощении O_2 по способу Фика) вводят определенное количество какого-либо индикатора – *красителя, радиоактивного вещества, холодной жидкости* и т.п. Концентрация индикатора в сосуде, расположенном «ниже» (по току крови) от места введения, отражает величину объема крови, в котором этот индикатор растворился и был перенесен к месту забора пробы. Содержание индикатора можно определить при помощи специальных кювет, через которые течет кровь, или путем быстрых заборов крови; можно также производить фотоэлектрическую запись без забора крови. В результате получают кривые разведения, обладающие некоторыми важными характеристиками (рис. 20.45, *Б*). Момент введения индикатора – это как бы точка отсчета (*время введения, ВВ*). После *латентного периода* (*ЛП*) концентрация индикатора в месте забора крови начинает повышаться, достигая первого пика $C_{max\,1}$ (*время концентрации, ВК*). Таким образом, *время достижения первого пика* (*ВПП*) равно *ЛП* + *ВК*. Затем *концентрация* индикатора экспоненциально *снижается*, но через некоторое время наступает его *рециркуляция* (повторное поступление из различных сосудистых областей), и на кривой появляются новые пики концентрации. Время между первым и вторым пиками называется *временем рециркуляции* (*ВРц*). Для определения сердечного выброса необходимо получить кривую без рециркуляции, т.е. экстраполировать ее нисходящую часть. Это довольно просто осуществить графически, изобразив нисходящую часть кривой в логарифмическом масштабе. При этом нисходящая часть превращается в прямую линию; продолжая ее до пересечения с горизонтальной осью, получают так называемую **первичную кривую**, т.е. кривую, которая была бы записана в отсутствие рециркуляции. Расстояние между первым пиком и точкой пересечения нисходящей части кривой с осью абсцисс соответствует *времени разведения* (*ВРа*). *Сумма ВК и ВРа* равна *времени пассажа* (*ВП*).

Среднее время циркуляции (СВЦ), т.е. среднее время, необходимое для переноса *всех* частичек индикатора от места введения до места забора пробы, определяют как усредненное по времени значение интегрированной площади поверхности под первичной кривой. Для вычисления *средней концентрации* ($C_{ср}$) ту же величину усредняют по концентрации.

Вычисление объема крови V_c, в котором растворяется и переносится от места введения до места забора пробы известное количество индикатора (И), производится следующим образом:

$$V_c = И/(\int_0^{\infty} C \cdot dt). \qquad (22)$$

Знаменателем этой дроби является интеграл, равный площади *под кривой зависимости концентрации от времени*, соответствующей площади под **первичной кривой.** На практике эту площадь определяют при помощи планиметра или путем сложения площадей маленьких прямоугольников с одинаковым основанием t. В последнем случае величина площади под кривой равна

$$V_c = И/(\Sigma C \cdot \Delta t). \qquad (23)$$

При внутривенном введении индикатора и измерении его среднего содержания в артериальной крови «**сердечный выброс** (минутный объем) **плазмы**» (МОП на рис. 20.45, *Б*) можно вычислить следующим образом:

$$\dot{V}(мл/мин) = И \cdot 60/(C_{ср} \cdot ВП). \qquad (24)$$

Отсюда, делая поправку на *гематокрит*, рассчитывают общий сердечный выброс. В качестве индикатора часто используют *синьку Эванса*, а также *индоциановый зеленый*, который уже после первого прохождения через печень удаляется из кровотока, благодаря чему исследование можно повторять через небольшие интервалы времени. При помощи ЭВМ можно рассчитывать сердечный выброс непосредственно по кривым разведения индикатора.

Одним из вариантов метода разведения является *термодилюция*. В этом случае индикатором служит небольшое количество плазмы или солевого раствора, охлажденного до комнатной температуры; «изменение концентрации» на месте измерения представляет, по существу, изменение температуры. Подобные исследования можно быстро повторять, так как рециркуляции при этом методе нет.

Измерение времени кровотока. Исходя из латентного периода (ЛП) и среднего времени циркуляции (СВЦ) по кривым разведения, можно достаточно точно определить *время кровотока* между двумя точками сосудистой системы. Использование внутрисосудистых катетеров позволяет измерять *время частичного кругооборота* почти в любых отделах кровеносного русла. Существуют следующие *показатели* времени кровотока *для здоровых взрослых* людей: ЛП рука – ухо 8–12 с, ЛП легкие – ухо 3–5 с, ЛП рука – легкие 5–7 с, СВЦ рука – ухо 14–26 с. *Время полного кругооборота* – это время, за которое индикатор возвращается к месту введения.

Время кровотока в участках магистральных сосудов позволяет судить о сердечном выбросе: чем больше линейная скорость кровотока, тем больше объемная скорость, и наоборот. В периферических же сосудах это взаимоотношение не столь определенно, так как просвет этих сосудов может очень широко варьировать.

В клинике для определения *времени частичного кругооборота* обычно вводят внутривенно вещества, обладающие *запахом или вкусом*. Так, время кровотока от вены руки до капилляров легких можно приближенно оценить путем введения эфира; при выдыхании этого вещества улавливается характерный запах. Точно так же измеряют время кровотока при введении в вену руки дехолина или сахарина: когда вещество достигает языка (через 10–15 с после введения), человек ощущает горький или сладкий вкус. Однако такие методы весьма сомнительны; так, время появления в выдыхаемом воздухе эфира зависит от дыхательного цикла, и в любом случае возможна ошибка, связанная с индивидуальными различиями в пороге субъективного ощущения индикатора.

Измерение объема крови

Индикаторы можно использовать также для измерения объема крови в сердечно-сосудистой системе. Для этого определенное количество индикатора (И), взвешен-

ного или растворенного в известном объеме жидкости V_1, вводят в кровь. После того как индикатор равномерно распределится в кровеносном русле, определяют его конечную концентрацию $C_к$ (рис. 20.45, *Б*). Поскольку величиной V_1 обычно можно пренебречь, *объем плазмы* составляет

$$V = И/C_к (\text{или } V + V_1 = И/C_к). \qquad (25)$$

При использовании этого метода необходимо соблюдать следующие основные условия: во-первых, для равномерного распределения индикатора он должен достаточно долго находиться в крови; во-вторых, следует учитывать скорость выведения индикатора. Для точного измерения *общего объема крови* (плазмы и форменных элементов) необходимо использовать не только индикатор, растворяющийся в плазме, но также индикатор, связывающийся с эритроцитами. Общий объем крови можно также определить, исходя из объема плазмы и гематокрита, однако этот способ менее точен.

Для определения объема плазмы используют такие индикаторы, как синька Эванса (Т1824) и меченные изотопами белки плазмы. Для измерения же объема клеточных элементов можно вводить эритроциты, меченные ^{59}Fe, ^{32}P или ^{51}Cr. Нормальные величины объема крови приведены на с. 509.

20.14. Литература

Учебники и руководства

1. *Aviado D.M.* The Lung Circulation. Vols. 1 and 2. New York. Pergamon Press, Inc., 1965.
2. *Bauereisen E.* (ed.). Physialogie des Kleislaufs, Bd. 1 Arteriensystem, Capillarbett und Organkreisläufe, Fetal- und Placentakreislauf. Berlin-Heidelberh-New York. Springer, 1971.
3. *Brecher G.A.* Venous Return, London. Grune and Stratton, 1965.
4. *Burton A.C.* Physiology und Riophysik des Kleislaufs. Stuttgart-New York. Schattauer, 1969.
5. *Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A.* The Mechanics of the Circulation. New York-Toronto. Oxford University Press, 1978.
6. *Folkow B., Neil E.* Circulation. London-Toronto. Oxford University Press, 1971.
7. *Gauer O.H.* Kreislauf des Blutes. In: Gauer/Kramer/Jung. Physiologie des Menschen. Bd. 3. Herz und Kreislauf. München-Berlin-Wien. Urban & Schwarzenberg, 1972.
8. *Guyton A.C.* Textbook of Medical Physiology. 5th Ed. Philadelphia-London. Saunders, 1976.
9. Handbook of Physiology, Section 2. The Cardiovascular System. Vol. II. Vascular Smooth Muscle. *D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks, Jr.* (eds.). Bethesda, Maryland. American Physiological Society, 1980.
10. Handbook of Physiology, Section 2. The Cardiovascular System. Vol. III. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow. *J.T. Shepherd, F.M. Abboud* (Eds.). Bethesda. Maryland. American Physiological Society, 1983.
11. Handbook of Physiology, Section 2. The Cardiovascular System. Vol. IV. Microcirculation. *E.M. Renkin, C.C. Michel* (eds.). Bethesda, Maryland. American Physiological Society, 1984.
12. *Heymans E., Neil E.* Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System. London. Churchill, 1958.
13. *Johnson P.C.* Peripheral Circulation. New York-Chichester-Brisbane-Toronto. Wiley & Sons, 1978.
14. *Keatinge W.R., Harman M.C.* Mechanisms Controlling Blood Vessels. London. Academic Press, 1980.
15. *McDonald D.A.* Blood Flow in Arteries. 2nd Ed. London, Arnold, 1974.
16. *Master A.M., Garfield C.I., Walters M.B.* Normal Blood Pressure and Hypertension. Philadelphia: Lea & Febiger, 1952.
17. *Meesen H.* Mikrozirkulation. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie III/7. Berlin. Springer, 1977.
18. *Milnor W.R.* In: *Mountcastle V.B.* Medical Physiology, 13th Ed. Saint Louis. Mosby, 1974.
19. *Ruch T.C., Patton H.D.* Physiology and Biophysics, Vol. II. Circulation, Respiration and Fluid Balance. Philadelphia. Saunders, 1970.
20. *Rushmer R.F.* Cardiovascular Dynamics. Philadelphia. Saunders, 1970.
21. *Shepherd J.T., Vanhoutte P.M.* Veins and their Control. London. Saunders, 1975.
22. *Shepherd J.T., Vanhoutte P.M.* The Human Cardiovascular System – Facts and Concepts. New York. Raven, 1979.
23. *Wade O.L., Bishop J.M.* Cardiac Output and Regional Blood Flow. Oxford. Blackwell, 1962.
24. *Wetterer E., Kenner Th.* Grundlagen der Dynamik des Arterienpulses. Berlin. Springer, 1968.
25. *Wiedemann M.P., Tuma R.F., Mayrovitz H.N.* An Introduction to Microcirculation. Biophysics and Bioengineering Series. Vol. 2. London. Academic Press NY, 1981.
26. *Wiggers C.J.* Physiology in Health and Disease. Philadelphia. Lea & Febiger, 1949.

Оригинальные статьи и обзоры

27. *Blaine E.H., Davis J.O.* Evidence of a renal vascular mechanism in renin release; observations with graded stimulation by aortic constriction. Circulat. Res. 28, suppl. **2**, 118 (1971).
28. *Brecher G.A., Hubay C.A.* Pulmonary blood flow and venous return during spontaneous respiration. Circulat. Res. 3, 210 (1955).
29. *Colman R.W.* Formation of human plasmakinin. New Engl. J. Med. **291**, 509 (1974).
30. *Crone C. Christensen O.* Transcapillary Transport of Small Solutes and Water. In: *Guyton A.C., Young D.B.* (eds.). Cardiovascular Physiology III Vol. 28, p. 149. Baltimore. University Park Press, 1979.
31. *Drappatz B., Witzler F.* Unterschiedliche Reaktionen von Widerstands- und Kapazitätsgefässen der Haut an den Armen bei Beinmuskelarbeit bis zur Erschöpfung. Int. Z. Angew. Physiol. **28**, 321 (1970).
32. *Folkow B.* Description of the myogenic hypothesis. Circulat. Res. XIV, XV, Suppl. 1, 279 (1964).
33. *Green J.F.* Determinants of Systemic Blood Flow. In: *Guyton A.C., Young D.B.* (eds.). Cardiovascular Physiology III, Vol. 18, p. 33. Baltimore. University Park Press, 1979.
34. *Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W., Jr., Manning R.D., Jr., Norman R.A. Jr., Ferguson J.D.* A system analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. Circulat. Res., **35**, 159 (1974).
35. *Guyton A.C., Cowley A.W., Jr., Young D.B., Coleman T.G., Hall J.E., DeClue J.W.* Integration and Control of Circulatory Function. in *Guyton A.C., Cowley A.W.,* Jr., (eds.). Cardiovascular Physiology II, Vol. 9, p. 341. Baltimore. University Park Press, 1976.
36. *Guyton A.C., Jones C.E.,* Central venous pressure: physiological significance and clinical implications. Amer. Heart J., **86**, 432 (1973).
37. *Guyton A.C., Coleman T.G., Granger H.J.* Circulation: overal regulation. Ann. Rev. Physiol., **34**, 13 (1972).
38. *Guyton A.C., Taylor A.E., Granger H.J.* Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of Body Fluids. Philadelphia. Saunders, 1975.
39. Haddy F.J. Vasomotion in systemic arteries, small vessels,

and veins determined by direct resistance measurements. Minn. Med., **41**, 162 (1958).
40. *Haddy F. J., Scott J. B., Grega G. J.* Peripheral Circulation: Fluid Transfer Across the Microvascular Membrane. In: *Guyton A. C., Cowley A. W. Jr.* (eds.). Cardiovascular Physiology II, Vol. 9, p. 63. Baltimore. University Park Press, 1976.
41. *Hainsworth R., Linden R. J.* Reflex Control of Vascular Capacitance. In: *Guyton A. C., Young O. B.* (eds.). Cardiovascular Physiology III, Vol. 18, p. 67. Baltimore University Park. Press, 1979.
42. *Hilton S. M., Spyer K. M.* Central nervous regulation of vascular resistance. Ann. Rev. Physiol., **42**, 399 (1980).
43. *Hunyor S., Ludbrook J., Shaw J., McGrath M.* The peripheral Circulation. Amsterdam: Excepta Medica, 1984.
44. *Korner P. I.* Integrative neural cardiovascular control. Physiol. Rev., **51**, 312 (1971).
45. *Longhurst J. C., Mitchell J. H.* Reflex Control of the Circulation by Afferents from Skeletal Muscle. In: *Guyton A. C., Young D. B.* (eds.). Cardiovascular Physiology III, Vol. 18, p. 125. Baltimore. University Park Press, 1979.
46. *Lundgren O., Jodal M.* Regional blood flow. Ann. Rev. Physiol., **37**, 395 (1975).
47. *Mancia G., Lorenz R. R., Shepherd J. T.* Reflex Control of Circulation by Heart and Lungs. In: *Gruyton A. C., Cowley A. W., Jr.* (eds.). Cardiovascular Physiology II, Vol. 9, p. 111. Baltimore. University Park Press, 1976.
48. *Pollack A. A., Wood E. H.* Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture. J. appl. Physiol., **1**, 649 (1949).
49. *Reed J. H., Jr., Wood E. H.* Effect of body position on vertical distribution of pulmonary blood flow. J. appl. Physiol., **28**, 303 (1970).
50. *Rowell L. B.* Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. Physiol. Rev., **54**, 75 (1974).
51. *Schachter M.* Kallikreins and kinins. Physiol. Rev., **49**, 509 (1969).
52. *Scott J. B., Rudko M., Radawski D., Haddy F. J.* Role of osmolarity, K^+, H^+, Mg^{++}, and O_2 in local blood flow regulation. Amer. J. Physiol., **218**, 338 (1970).
53. *Schmid-Schönbien H.* Microrheology of Erythrocytes, Blood Viscosity, and the Distribution of Blood Flow in the Microcirculation. In: *Guyton A. C., Cowley A. W., Jr.* (eds.). Cardiovascular Physiology II, Vol. 9, p. 1. Baltimore. University Park Press, 1976.
54. *Smith O. A.* Reflex and central mechanisms involved in the control of the heart and circulation. Ann. Rev. Physiol., **36**, 93 (1974).
55. *Stainsby W. N.* Local control of regional blood flow. Ann. Rev. Physiol., **35**, 151 (1973).
56. *Westfall Th. C.* Neuroeffector mechanism. Ann. Rev. Physiol., **42**, 338 (1980).
57. *Witzler E.* Venous Tone and Regulation and Circulation. In: Les concepts de Claude Bernhard sur le milieu interieur. Paris. Masson, 1967.
58. *Zelis R.* Peripheral Circulations. New York. Grune and Stratton, 1975.
59. *Zweifach B. W., Silberberg A.* The Interstitial-Lymphatic Flow System. In: *Guyton A. C., Young D. B.* (eds.). Cardiovascular Physiology III, Vol. 18, p. 215. Baltimore. University Park Press, 1979.

Часть VI
ДЫХАНИЕ

Глава 21
ЛЕГОЧНОЕ ДЫХАНИЕ

Г. Тевс

Стадии газопереноса. Животные клетки, как правило, получают энергию в результате окислительного распада питательных веществ, поэтому к ним должен постоянно поступать кислород. В то же время нормальная жизнедеятельность клеток возможна лишь при условии удаления конечного продукта метаболизма – углекислого газа. Обмен газами между клетками и окружающей средой называется **дыханием**.

Дыхательные газы переносятся в организме посредством конвекционного транспорта и диффузионного транспорта. Для переноса веществ на сравнительно большие расстояния служат процессы **конвекционного транспорта** – легочная вентиляция и транспорт газов кровью. **Диффузионный транспорт** (в легочных альвеолах и омываемых кровью тканях) служит для переноса газов лишь на короткие расстояния (менее 0,1 мм). При этом он играет важнейшую роль в переносе O_2 и CO_2 в замкнутую систему кровообращения и из нее. Четыре основные стадии газопереноса схематично изображены на рис. 21.1 (в качестве примера приведен транспорт кислорода). Перенос кислорода из окружающей среды в те части организма, где он поглощается клетками, происходит через ряд этапов в последовательности:

1) *конвекционный транспорт в альвеолы (вентиляция)*;
2) *диффузия из альвеол в кровь легочных капилляров*;
3) *конвекционный перенос кровью к капиллярам тканей*;
4) *диффузия из капилляров в окружающие ткани.*

Процесс удаления диоксида углерода – газообразного конечного продукта клеточного окислительного метаболизма – включает те же четыре стадии в обратной последовательности.

Первая и вторая стадии вместе называются **легочным** (*внешним*) **дыханием**. Третья стадия носит название **транспорта газов кровью**, а четвертая – **тканевого** (*внутреннего*) **дыхания**.

21.1. Дыхательные движения

Дыхательные экскурсии грудной клетки

Изменения формы грудной клетки обусловлены движениями ребер и диафрагмы.

Движения ребер. Ребра соединены подвижными сочленениями с *телами* и *поперечными отростками*

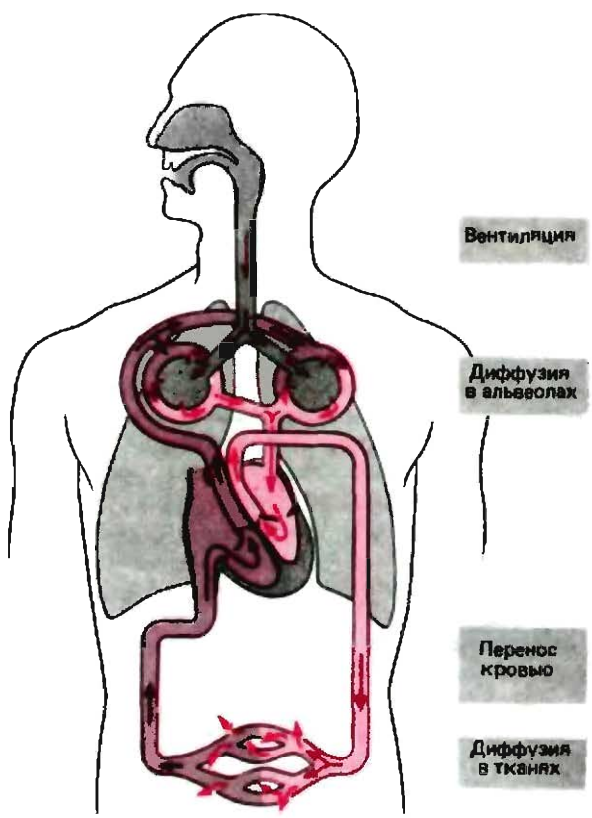


Рис. 21.1. Путь транспорта кислорода у человека (показан красными стрелками)

позвонков. Через эти две точки фиксации проходит ось, вокруг которой могут вращаться ребра. Когда в результате сокращения инспираторных мышц ребра поднимаются, размеры грудной клетки увеличиваются как в боковом, так и в передне-заднем направлении (рис. 21.2, *А*). Соответственно, когда ребра опускаются, объем грудной клетки уменьшается.

Ось вращения верхних ребер расположена почти *поперечно*; что же касается оси поворота нижних ребер, то она занимает более *сагиттальное* положение [28]. В связи с этим при вдохе верхние отделы грудной клетки увеличиваются в основном в передне-заднем, а нижние – в боковом направлении. Кроме того, поднятие нижних ребер приводит к большему увеличению объема грудной клетки.

Существует простой **способ измерения подвижности** грудной клетки. Он состоит в том, что определяют окружность грудной клетки при максимальном вдохе и максимальном выдохе. Сантиметр проводят непосредственно через подмышечные впадины; при этом исследуемый должен держать руки «по швам». У здоровых молодых мужчин разница между окружностью грудной клетки в положениях вдоха и выдоха должна составлять 7–10 см, а у женщин – 5–8 см.

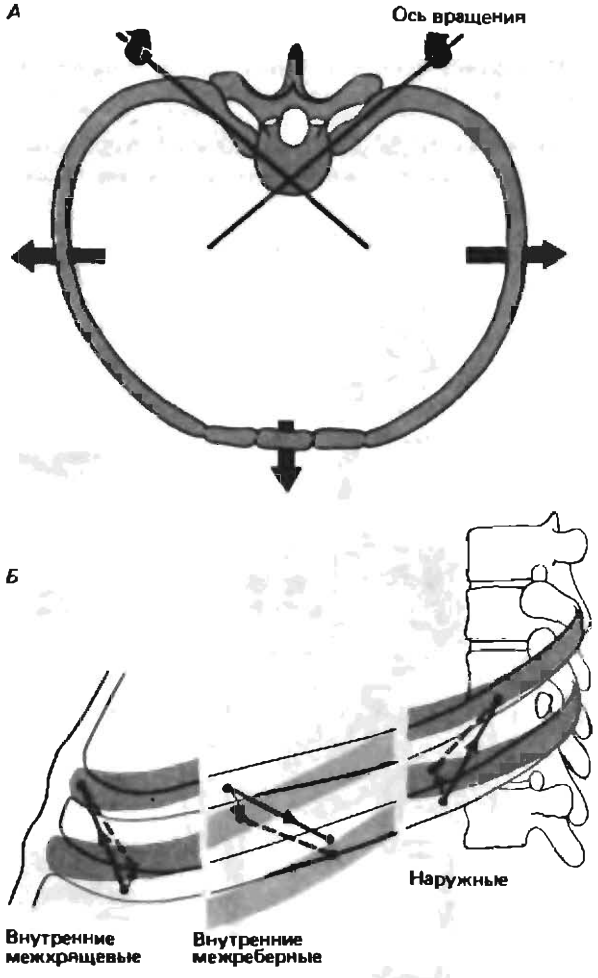


Рис. 21.2. *А*. Расширение грудной клетки в поперечнике (в направлении красных стрелок) при вдохе. *Б*. Схема расположения волокон межреберных мышц (показаны красным) и направлений их растяжения при вдохе и выдохе.

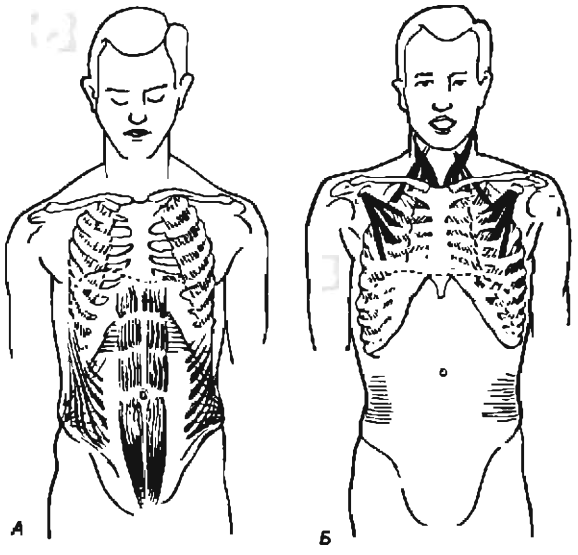


Рис. 21.3. Вспомогательные дыхательные мышцы. *А*. Вспомогательные экспираторные мышцы. *Б*. Важнейшие вспомогательные инспираторные мышцы [4]

Поднятие ребер при вдохе обусловлено в основном сокращениями **наружных межреберных мышц** (рис. 21.2, *Б*) [6, 28]. Их волокна ориентированы таким образом, что точка прикрепления к нижележащему ребру расположена дальше от центра вращения, чем точка прикрепления к вышележащему ребру. В связи с этим при сокращении таких мышц на нижележащее ребро действует больший момент силы, и оно подтягивается к вышележащему. В результате за счет наружных межреберных мышц грудная клетка поднимается. В нормальных условиях бóльшая часть **внутренних межреберных мышц** участвует в акте выдоха. Волокна этих мышц ориентированы таким образом, что при их сокращении вышележащее ребро подтягивается к нижележащему, и вся грудная клетка опускается.

Когда требуется усилить деятельность дыхательного аппарата, в частности при затрудненном дыхании, могут включаться кроме основных вспомогательные мышцы [28]. **К вспомогательным инспираторным мышцам** относятся все мышцы, прикрепляющиеся к костям плечевого пояса, черепу или позвоночнику и способные поднимать ребра. Важнейшие из них – это *большие* и *малые грудные*, *лестничные*, *грудино-ключично-сосцевидные* и, частично, *зубчатые* мышцы (рис. 21.3). Для того чтобы эти мышцы могли участвовать в акте вдоха, необходимо, чтобы участки их прикрепления были зафиксированы. Типичным примером служит поведение больного с затрудненным

дыханием. Такие больные упираются руками в неподвижный предмет, в результате чего плечи фиксируются, и отклоняют голову назад. К важнейшим вспомогательным экспираторным мышцам относятся *мышцы живота*, подтягивающие ребра вниз и сдавливающие органы брюшной полости, которые при этом смещаются вверх вместе с диафрагмой.

Движения диафрагмы. Самая важная из основных дыхательных мышц – это *диафрагма*, иннервируемая дифрагмальными нервами (от сегментов C_3-C_5). В норме диафрагма имеет форму купола, выдающегося в грудную полость. Во время выдоха она прилегает к внутренней стенке грудной клетки на протяжении приблизительно трех ребер (рис. 21.4). Во время вдоха диафрагма уплощается в результате сокращения ее мышечных волокон и отходит от внутренней поверхности грудной клетки. При этом открываются пространства, называемые *реберно-диафрагмальными синусами*, благодаря чему участки легких, расположенные в области этих синусов, расширяются и особенно хорошо вентилируются.

Перемещение нижней границы легких можно выявить путем **перкуссии** грудной клетки. Ниже этой границы определяется глухой звук, что связано с затуханием звуковых колебаний в тканях органов брюшной полости. Выше границы легких, т.е. над насыщенной воздухом легочной тканью, перкуторный звук более ясный. Так можно определить границу легких при максимальном вдохе и выдохе. У здоровых молодых людей эта граница на максимальном вдохе должна быть по меньшей мере на три межреберных промежутка ниже, чем при максимальном выдохе.

Типы дыхания. В зависимости от того, связано ли расширение грудной клетки при нормальном дыхании преимущественно с поднятием ребер или уплощением диафрагмы, различают **реберный (грудной) и брюшной типы дыхания**. При грудном типе дыхание обеспечивается в основном за счет работы межреберных мышц, а диафрагма смещается в известной степени пассивно в соответствии с изменениями внутригрудного давления. При брюшном типе в результате мощного сокращения диафрагмы сильно смещаются органы брюшной полости, поэтому при вдохе живот «выпячивается».

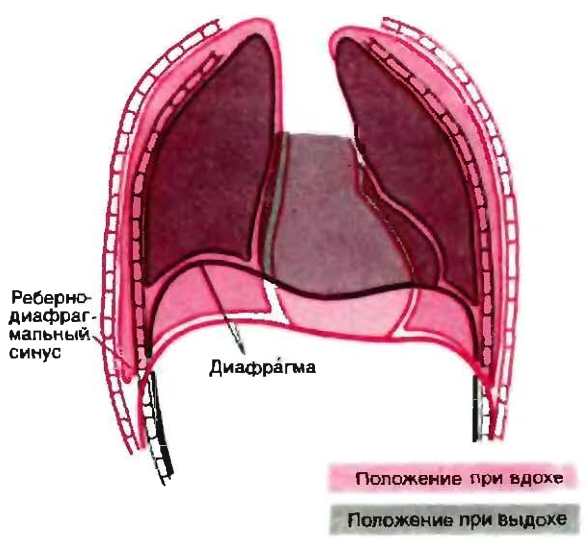


Рис. 21.4. Форма грудной клетки при выдохе (показано черным) и вдохе (показано красным)

Функции воздухоносных путей

Подразделение воздухоносной системы. Когда легкие расширяются, свежий воздух поступает в их газообменные отделы по системе ветвящихся трубок [19, 26, 29, 30]. Вначале он проходит через трахею, затем через два главных бронха и далее через все более мелкие ветви бронхиального дерева (рис. 21.5). Вплоть до 16-го ветвления, за которым следуют *конечные бронхиолы*, единственная функция дыхательных путей состоит в проведении воздуха. После 17–19-го делений образуются *дыхательные бронхиолы*, в стенках которых уже имеются отдельные альвеолы. После 20-го деления начинаются *альвеолярные ходы*, плотно окруженные альвеолами. Эта зона легких, выполняющая главным образом функцию газообмена, называется *дыхательной зоной*.

Вплоть до конечных бронхиол перенос воздуха по дыхательным путям происходит исключительно путем конвекции. В переходной же и дыхательной зонах легких суммарная площадь поперечного сечения этих путей настолько возрастает (рис. 21.5), что продольное перемещение масс воздуха становится незначительным, и все большую роль в транспорте газов начинает играть *диффузия*.

Иннервация бронхов. Просвет бронхов регулируется вегетативной нервной системой. Расширение бронхов (*бронходилатация*) при вдохе обусловлено расслаблением гладких мышц их стенок под действием *симпатических* нервов. В конце выдоха бронхи сужаются (*бронхоконстрикция*), что связано с сокращением гладких мышц бронхов под действием *парасимпатических* нервов. Таким образом, механизмы вегетативной регуляции в определенной степени способствуют легочной вентиляции. При дисфункции вегетативной нервной системы, например при некоторых формах *бронхиальной астмы*, может возникать бронхоспазм, приводящий к значительному увеличению аэродинамического сопротивления дыхательных путей.

Функции воздухоносных путей. Воздухоносные пути играют не только роль трубок, по которым свежий воздух поступает в легкие, а отработанный выходит из них. Они выполняют также ряд вспомогательных функций, обеспечивая очищение, увлаж-

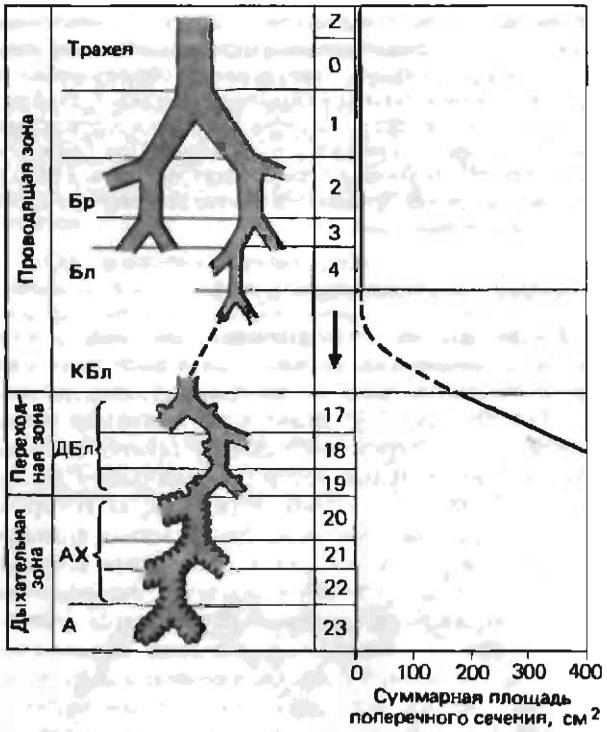


Рис. 21.5. Схема ветвления воздухоносных путей (*слева*). В правой части рисунка приведена кривая суммарной площади поперечного сечения воздухоносных путей на уровне каждого ветвления (3) (по [29], с изменениями). В начале переходной зоны эта площадь начинает существенно возрастать, что продолжается и в дыхательной зоне. Бр – бронхи; Бл – бронхиолы; КБл – конечные бронхиолы; ДБл – дыхательные бронхиолы; АХ – альвеолярные ходы; А – альвеолы

нение и согревание вдыхаемого воздуха [26]. *Очищение* вдыхаемого воздуха начинается уже при прохождении его через носовую полость, слизистая которой улавливает мелкие частицы, пыль и бактерии. В связи с этим люди, постоянно дышащие через рот, наиболее подвержены воспалительным заболеваниям дыхательных путей. Частицы, не задержанные этим фильтром, прилипают к *слою слизи*, секретируемому бокаловидными клетками и субэпителиальными железистыми клетками, выстилающими стенки дыхательных путей. В результате ритмических движений *ресничек* дыхательного эпителия (рис. 21.6) слизь постоянно продвигается по направлению к надгортаннику и, достигнув пищевода, заглатывается. Так из дыхательных путей удаляются бактерии и чужеродные частицы. При поражении ресничек, например при *хроническом бронхите*, слизь накапливается в дыхательных путях, и их аэродинамическое сопротивление возрастает.

Более крупные частицы или массы слизи, попавшие в воздухоносные пути, раздражают слизистые оболочки и вызывают *кашель*. Кашель представляет собой рефлекторный акт, при котором вначале легкие сдавливаются при замкнутой голосовой щели, а затем она открывается и происходит чрезвычайно быстрый выдох, с которым выбрасывается раздражающий объект.

Согревание и увлажнение воздуха происходит в основном в полости носоглотки. Здесь для этого существуют особо благоприятные условия: благодаря носовым раковинам имеется большая поверхность слизистой, хорошо снабжаемая кровью и содержащая высокоактивные слизистые железы. Воздух продолжает согреваться и увлажняться в нижних дыхательных путях, поэтому, доходя до альвеол, он уже нагревается до температуры тела (37 °С) и полностью насыщается водяным паром.

Функции альвеол

Условия для газообмена в альвеолах. В альвеолах происходит газообмен между кровью легочных капилляров и воздухом, содержащимся в легких. Подсчитано, что общее число альвеол равно примерно 300 млн, а *суммарная площадь их поверхности* – примерно 80 м² [29]. Диаметр альвеол составляет 0,2–0,3 мм. Каждая альвеола окружена плотной *сетью капилляров*, поэтому площадь контакта крови, протекающей по капиллярам, с альвеолами очень велика.

Газообмен между альвеолярным воздухом и кровью осуществляется путем *диффузии*. Для того чтобы такой газообмен был достаточно эффективным, необходима не только большая обменная поверхность, но и как можно меньшее диффузионное расстояние (с. 589). Диффузионный барьер в легких полностью отвечает обоим этим условиям. Кровь легочных капилляров отделена от альвеолярного пространства лишь тонким слоем ткани – так называемой **альвеолярно-капиллярной** мембраной



Рис. 21.6. Реснички дыхательного эпителия трахеи морской свинки (снимок сделан с помощью сканирующего электронного микроскопа). Благодаря скоординированным движениям этих ресничек слизь удаляется по направлению к надгортаннику

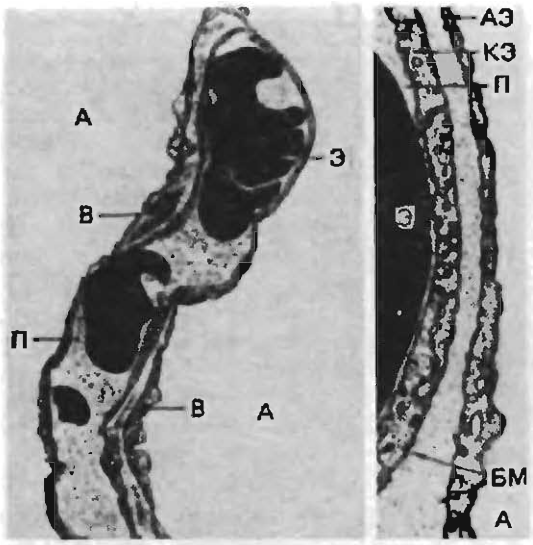


Рис. 21.7. *Слева*: альвеолярная перегородка с капилляром в легком собаки [47]. Эритроциты (Э) в просвете капилляра отделены от альвеолярного пространства (А) лишь «альвеолярно-капиллярной мембраной». *Справа*: то же при большем увеличении. АЭ – альвеолярный эпителий; КЭ – капиллярный эндотелий; БМ – базальная мембрана; В – волокна соединительной ткани; П – плазма крови

(рис. 21.7), образованной альвеолярным эпителием, узким интерстициальным пространством и эндотелием капилляра. Общая толщина этой мембраны не превышает 1 мкм.

Поверхностное натяжение в альвеолах. Внутренняя поверхность альвеол выстлана тонкой пленкой жидкости. В связи с этим в альвеолах действуют силы *поверхностного натяжения*, которые всегда возникают на поверхности раздела между газами и жидкостями и стремятся снизить величину этой поверхности. Поскольку такие силы действуют в каждой из множества альвеол, легкие стремятся спасться. Тщательные расчеты показывают, что, если бы альвеолы были выстланы чисто водной пленкой, в них действовали бы очень большие силы поверхностного натяжения и они были бы крайне нестабильны. На самом же деле поверхностное натяжение альвеол в 10 раз меньше, чем теоретическая величина, рассчитанная для соответствующей водной поверхности. Это связано с тем, что в альвеолярной жидкости содержатся вещества, снижающие поверхностное натяжение. Их называют **поверхностно-активными веществами** или **сурфактантами** [17]. Снижение поверхностного натяжения происходит в результате того, что гидрофильные головки этих молекул прочно связаны с молекулами воды, а их гидрофобные окончания очень слабо притягиваются друг к другу и к другим молекулам в растворе, так что молекулы сурфактантов образуют на поверхности жидкости тонкий гидрофобный слой. Сурфактанты можно извлечь из ткани легких и проанализировать их химический состав. Как было показано, альвеолярная жидкость содержит смесь *белков* и *липидов*. Наибольшей поверхностной активностью из всех компонентов этой смеси обладают **производные лецитина**, образующиеся в альвеолярном эпителии.

Сурфактанты выполняют еще одну функцию – они препятствуют спадению мелких альвеол и выходу из них воздуха в более крупные альвеолы. Согласно *закону Лапласа* (с. 480), при данном напряжении в стенке альвеолы давление в ее просвете возрастает по мере снижения радиуса, что должно было бы привести к переходу воздуха из мелких альвеол в крупные. Однако такому дестабилизирующему влиянию противодействует то, что по мере уменьшения радиуса альвеол снижается и поверхностное натяжение в них. В расширенных, сильно растянутых альвеолах оно составляет около 0,05 Н/м, а в нерастянутых – в 10 раз меньше. Это связано с тем, что эффект поверхностно-активных веществ тем выше, чем плотнее располагаются их молекулы, а при уменьшении диаметра альвеол эти молекулы сближаются.

21.2. Легочная вентиляция

Легочные объемы и емкости

Вентиляция легких зависит от глубины дыхания (**дыхательного объема**) и **частоты дыхательных движений**. Оба этих параметра могут варьировать в зависимости от потребностей организма.

Легочные объемы. В покое дыхательный объем мал по сравнению с общим объемом воздуха в легких. Таким образом, человек может как вдохнуть, так и выдохнуть большой дополнительный объем воздуха. Однако даже при самом глубоком выдохе в альвеолах и воздухоносных путях легких остается некоторое количество воздуха. Для того чтобы количественно описать все эти взаимоотношения, общий легочный объем делят на несколько компонентов [1]; при этом под *емкостью* понимают совокупность двух или более компонентов (рис. 21.8).

1. *Дыхательный объем* – количество воздуха, которое человек вдыхает и выдыхает при спокойном дыхании.
2. *Резервный объем вдоха* – количество воздуха, которое человек может дополнительно вдохнуть после нормального вдоха.
3. *Резервный объем выдоха* – количество воздуха, которое человек может дополнительно выдохнуть после спокойного выдоха.
4. *Остаточный объем* – количество воздуха, остающееся в легких после максимального выдоха.
5. *Жизненная емкость легких* – наибольшее количество воздуха, которое можно выдохнуть после максимального вдоха. Равно сумме 1, 2 и 3.

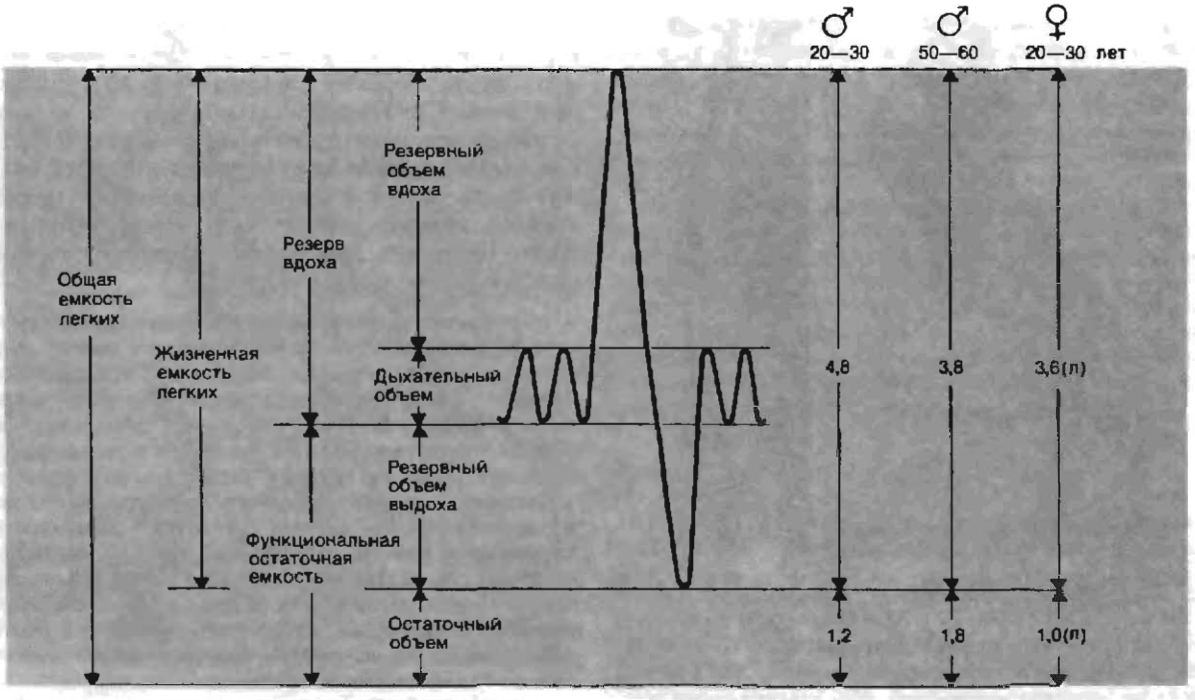


Рис. 21.8. Легочные объемы и емкости. Величина жизненной емкости легких и остаточный объем (в правой части рисунка) зависят от пола и возраста

6. *Емкость вдоха* – максимальное количество воздуха, которое можно вдохнуть после спокойного выдоха. Равно сумме 1 и 2.
7. *Функциональная остаточная емкость* – количество воздуха, остающееся в легких после спокойного выдоха. Равно сумме 3 и 4.
8. *Общая емкость легких* – количество воздуха, содержащееся в легких на высоте максимального вдоха. Равно сумме 4 и 5.

Из всех этих величин наибольшее значение, кроме *дыхательного объема*, имеют *жизненная емкость* легких и *функциональная остаточная емкость*.

Жизненная емкость легких. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) является показателем подвижности легких и грудной клетки. Несмотря на название, она не отражает параметров дыхания в реальных («жизненных») условиях, так как даже при самых высоких потребностях, предъявляемых организмом к дыхательной системе, глубина дыхания никогда не достигает максимального из возможных значений.

С практической точки зрения нецелесообразно устанавливать «единую» норму для ЖЕЛ, так как эта величина зависит от ряда факторов, в частности от возраста, пола, размеров и положения тела и степени тренированности.

Как видно из рис. 21.9, жизненная емкость легких с возрастом (особенно после 40 лет) уменьшается. Это связано со снижением эластичности легких и подвижности грудной клетки. У женщин ЖЕЛ в среднем на 25% меньше, чем у мужчин. Совершенно очевидно, что ЖЕЛ зависит от роста, так как величина грудной клетки пропорциональна остальным размерам тела. У молодых людей ЖЕЛ можно вычислить с помощью следующего эмпирического уравнения [33]:

$$\text{ЖЕЛ (л)} = 2{,}5 \times \text{рост (м)}. \quad (1)$$

Таким образом, у мужчин ростом 180 см жизненная емкость легких будет составлять 4,5 л. ЖЕЛ зависит от положения тела: в вертикальном положении она несколько больше, чем в горизонтальном (это связано с тем, что в вертикальном положении в легких содержится меньше крови). Наконец, жизненная емкость легких зависит от степени тренированности. У людей, занимающихся такими видами спорта, где необходима выносливость, ЖЕЛ значительно выше, чем у нетренированных людей. Она особенно велика у пловцов и гребцов (до 8 л), так как у этих спортсменов сильно развиты вспомогательные дыхательные мышцы (большие и малые грудные). Определение жизненной емкости легких имеет значение главным образом для диагностики (с. 584).

Функциональная остаточная емкость. Физиологическая роль функциональной остаточной емкости (ФОЕ) состоит в том, что благодаря наличию этой емкости *в альвеолярном пространстве* сглаживаются колебания *концентраций O_2 и CO_2, обусловленные различиями в их содержании во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе*. Если бы атмосферный воздух поступал непосредственно в альвеолы, не смешиваясь с воздухом, уже содержащимся в легких, то содержание O_2 и CO_2 в альвеолах претерпевало бы

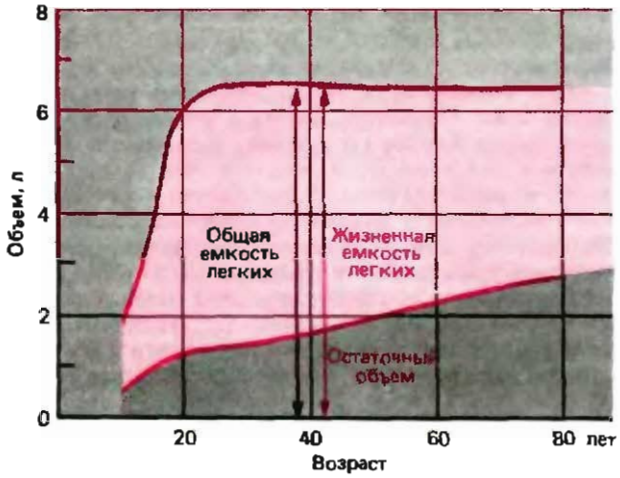


Рис. 21.9. Кривые зависимости общей и жизненной емкости легких и остаточного объема от возраста для людей среднего роста

колебания в соответствии с фазами дыхательного цикла. Однако этого не происходит: вдыхаемый воздух смешивается с воздухом, содержащимся в легких, и, поскольку ФОЕ в покое в несколько раз больше дыхательного объема, изменения состава альвеолярного воздуха относительно невелики.

Величина ФОЕ, равная сумме остаточного объема и резервного объема выдоха, зависит от ряда факторов. В среднем у молодых мужчин в горизонтальном положении она составляет 2,4 л, а у пожилых – 3,4 л [8]. У женщин ФОЕ примерно на 25% меньше.

Измерение легочных объемов

Объемы вдыхаемого и выдыхаемого воздуха можно непосредственно измерить при помощи спирометра или пневмотахографа. Что касается остаточного объема и функциональной остаточной емкости, то их можно определить лишь косвенно.

Спирометрия. Спирометрами называют приборы, способные вмещать различные количества воздуха при постоянном давлении (рис. 21.11). Наиболее распространен *водный спирометр*. Этот прибор представляет собой цилиндр, помещенный кверху дном в резервуар с водой. Воздух, попавший в этот цилиндр, не сообщается с внешней средой. Цилиндр уравновешен противовесом. Воздухоносные пути исследуемого соединяют посредством широкой трубки, снабженной загубником, с пространством внутри цилиндра. Во время выдоха объем воздуха в цилиндре увеличивается, и он всплывает; при вдохе цилиндр погружается. Эти изменения объема могут быть измерены при помощи откалиброванной шкалы или зарегистрированы посредством писчика на барабане кимографа (в последнем случае получают так называемую **спирограмму**).

Пневмотахография. Если нужно исследовать дыхание в течение длительного времени, то значительно удобнее пользоваться так называемыми *спирометрами открытого типа*. С их помощью регистрируют не сами дыхательные объемы, а *объемную скорость воздушной струи* (рис. 21.10). Для этого используют *пневмотахографы* – приборы, основной частью которых служит широкая трубка с малым аэродинамическим сопротивлением. При прохождении воздуха через трубку между ее началом и концом создается небольшая разность давлений, которую можно зарегистрировать при помощи манометрических датчиков. Эта *разность давлений прямо пропорциональна объемной скорости воздушной струи*, т. е. количеству воздуха, проходящего через поперечное сечение трубки в единицу времени. Кривая изменений этой объемной скорости называется **пневмотахограммой**. На основе пневмотахограммы, представляющей собой запись dV/dt, путем интегрирования можно получить искомый объем воздуха V:

$$V = \int \frac{dV}{dt}\, dt.$$

В большинстве пневмотахографов имеется электронный интегрирующий блок, поэтому одновременно с пневмотахограммой непосредственно записывается кривая дыхательных объемов (спирограмма).

Измерение функциональной остаточной емкости (ФОЕ). Поскольку ФОЕ – это количество воздуха, остающееся в легких в конце выдоха, ее можно измерить только непрямыми методами. Принцип таких методов заключается в том, что либо в легкие вводят инородный газ типа гелия (*метод разведения*), либо вымывают содержащийся в альвеолярном воздухе азот, заставляя испытуемого дышать чистым кислородом (*метод вымывания*). И в том и в другом случае искомый объем вычисляют, исходя из конечной концентрации газа [2].

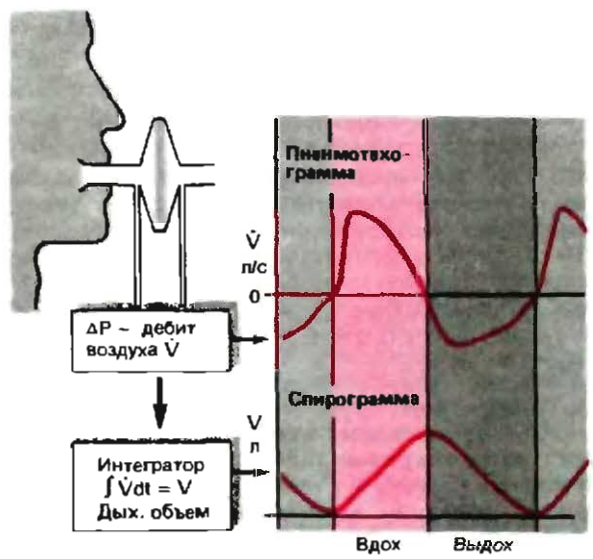


Рис. 21.10. Принцип действия пневмотахографа. Разность давлений между двумя концами трубки, обладающей определенным аэродинамическим сопротивлением и соединенной с загубником, пропорциональна объемной скорости тока воздуха $\dot{V}$. Кривая изменений этой скорости называется пневмотахограммой, а кривая изменений интеграла этой скорости во времени, т. е. объема дыхания, представляет собой спирограмму

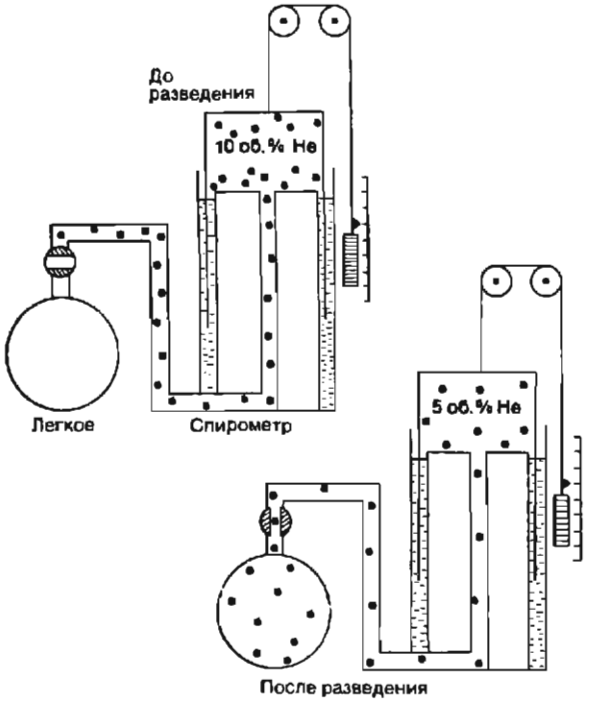


Рис. 21.11. Принцип определения функциональной остаточной емкости по методу разведения гелия. *Вверху* – аппаратура и дыхательная система исследуемого в исходном состоянии; гелий (красные точки) находится только в спирометре, где содержание его составляет 10 об.%. *Внизу* – полное и равномерное распределение гелия между легкими (функциональная остаточная емкость) и спирометром после окончания исследования; концентрация гелия равна 5 об.%

На рис. 21.11 проиллюстрирован **метод разведения гелия**. Спирометр закрытого типа заполняют газовой смесью. Пусть общий объем смеси равен 3 л, а объемы O_2 и He – 2,7 и 0,3 л соответственно. При этом исходное содержание (фракция) гелия F_{He_1} составит 0,1 мл на 1 л смеси. После спокойного выдоха испытуемый начинает дышать из спирометра, и в результате молекулы гелия равномерно распределяются между объемом легких, равном ФОЕ, и объемом спирометра $V_{сп}$. Гелий очень медленно диффундирует через ткани, и переходом его из альвеол в кровь можно пренебречь. Через несколько минут, когда содержание гелия в легких и спирометре выравнивается, измеряют это содержание (F_{He_2}) при помощи специальных приборов. Предположим, что в нашем случае оно составляет 0,05 мл He на 1 мл смеси. При вычислении ФОЕ исходят из закона сохранения вещества: общее количество гелия, равное произведению объема V и концентрации F, должно быть одинаковым в исходном состоянии и после перемешивания:

$$V_{сп} \cdot F_{He_1} = V_{сп} + ФОЕ \cdot F_{He_2}. \quad (2)$$

Подставляя в это уравнение приведенные выше данные, можно рассчитать ФОЕ:

$$ФОЕ = \frac{V_{сп}\,(F_{He_1} - F_{He_2})}{F_{He_2}} = \frac{3(0{,}1 - 0{,}05)}{0{,}05}\ л = 3\ л. \quad (3)$$

При использовании **метода вымывания азота** испытуемый после спокойного выдоха в течение нескольких минут дышит чистым кислородом. Выдыхаемый воздух поступает в спирометр, и вместе с ним в спирометр переходят молекулы азота, содержащегося в легких. Зная объем выдыхаемого воздуха, начальное содержание N_2 в легких и конечное содержание N_2 в спирометре, можно вычислить ФОЕ, используя уравнение, аналогичное (3).

При практическом применении этих методов необходимо вносить некоторые поправки [2, 34]. Кроме того, недостатком обоих методов является то, что у больных с неравномерной вентиляцией некоторых участков легких для полного разведения или вымывания газов требуется очень большой период времени. В связи с этим в последнее время получило широкое распространение измерение ФОЕ при помощи **интегрального плетизмографа** (см. с. 581).

Анатомическое и функциональное мертвое пространство

Анатомическое мертвое пространство. Анатомическим мертвым пространством называют объем воздухоносных путей, потому что в них не происходит газообмена. Это пространство включает носовую и ротовую полости, глотку, гортань, трахею, бронхи и бронхиолы. Объем мертвого пространства зависит от роста и положения тела. Приближенно можно считать, что у сидящего человека *объем мертвого пространства* (в миллилитрах) равен *удвоенной массе тела* (в килограммах). Таким образом, у взрослых он равен около 150 мл. При глубоком дыхании он возрастает, так как при расправлении грудной клетки расширяются и бронхи с бронхиолами.

Измерение объема мертвого пространства. *Экспираторный (дыхательный) объем* ($V_д$) состоит из двух компонентов – объема воздуха, поступающего из *мертвого пространства* ($V_{мп}$), и объема воздуха из *альвеолярного пространства* ($V_а$)[1]:

$$V_д = V_{мп} + V_а. \quad (4)$$

Для изучения функции легких важно измерить оба этих компонента отдельно. Как и для определения функциональной остаточной емкости, здесь используют непрямые методы. Они основаны на том, что содержание дыхательных газов (O_2 и CO_2) в воздухе из мертвого и из альвеолярного пространства различно. Содержание газов в воздухе мертвого пространства аналогично таковому в воздухе, поступившем при вдохе (инспирации) ($F_и$). Содер-

[1] Показатели, относящиеся к альвеолярному воздуху, обозначают также с помощью прописной буквы (A) в нижнем индексе, чтобы отличить их от аналогичных показателей артериальной крови (см. Дж. Уэст «Физиология дыхания. Основы».– М.: Мир, 1988).– *Прим. перев.*

жание же газов в воздухе из альвеолярного пространства такое же, как и в самой альвеолярной газовой смеси ($F_а$). Если выразить парциальный объем газа в виде произведения общего объема газовой смеси V и концентрации этого газа F, то для любого дыхательного газа будет справедливо равенство

Объем газа в выдыхаемом воздухе = *Объем газа в воздухе из мертвого пространства* + *Объем газа в воздухе из альвеолярного пространства*

$$V_д \cdot F_э = V_{мп} \cdot F_и + V_а \cdot F_а. \quad (5)$$

Подставляя выражение для $V_а$ из уравнения (4) и сделав преобразования, получаем

$$\frac{V_{мп}}{V_д} = \frac{F_э - F_а}{F_и - F_а}. \quad (6)$$

Это равенство, называемое **уравнением Бора**, справедливо для любого дыхательного газа. Однако для CO_2 его можно упростить, так как содержание этого газа во вдыхаемом воздухе ($F_{и_{CO_2}}$) близко к нулю

$$\frac{V_{мп}}{V_д} = \frac{F_{а_{CO_2}} - F_{э_{CO_2}}}{F_{а_{CO_2}}}. \quad (7)$$

Отношение объема мертвого пространства к экспираторному объему можно вычислить с помощью уравнений (6) и (7). Значения содержания газов для фракций, представленных в правой части уравнения, можно определить путем газового анализа (при определении газов в альвеолярном воздухе возникают некоторые трудности; см. с. 586). Пусть газовый анализ дал следующие величины: $F_{а_{CO_2}} = 0{,}056$ мл CO_2 и $F_{э_{CO_2}} = 0{,}04$ мл CO_2 на 1 мл смеси. Тогда $V_{мп}/V_д = 0{,}3$, т. е. объем мертвого пространства составляет 30% экспираторного объема.

Функциональное мертвое пространство. Под *функциональным (физиологическим) мертвым пространством* понимают все те участки дыхательной системы, в которых не происходит газообмена. К функциональному мертвому пространству в отличие от анатомического относятся не только воздухоносные пути, но также и те альвеолы, которые вентилируются, но не перфузируются кровью. В таких альвеолах газообмен невозможен, хотя их вентиляция и происходит. В здоровых легких количество подобных альвеол невелико, поэтому в норме объемы анатомического и функционального мертвого пространства практически одинаковы. Однако при некоторых нарушениях функции легких, когда легкие вентилируются и снабжаются кровью неравномерно, объем второго может оказаться значительно больше объема первого.

Измерение вентиляции

Минутный объем дыхания. Минутный объем дыхания, т. е. объем воздуха, вдыхаемого (или выдыхаемого) за 1 мин, равен по определению произведению дыхательного объема и частоты дыхательных движений. Экспираторный объем обычно меньше инспираторного, так как поглощение O_2 превышает величину выделения CO_2 (*дыхательный коэффициент* меньше 1; ср. с. 659). Для большей точности следует различать инспираторный и экспираторный минутные объемы дыхания. При расчетах вентиляции принято исходить из экспираторных объемов, помечаемых «э». Экспираторный минутный объем дыхания $\dot{V}_э$ составляет

$$\dot{V}_э = V_д \cdot f \quad (8)$$

(точка над символом $\dot{V}_э$ означает, что речь идет об «объеме за единицу времени», но не о производной; $V_д$ – экспираторный дыхательный объем; f – частота дыхательных движений).

Частота дыхательных движений у взрослого человека в покое в среднем равна 14/мин. Она может претерпевать значительные колебания (от 10 до 18 за 1 мин). Частота дыхательных движений выше у детей (20–30/мин); у грудных детей она составляет 30–40/мин, а у новорожденных – 40–50/мин [4, 8].

Из уравнения (8) следует, что у взрослого человека при дыхательном объеме 0,5 л и частоте дыханий 14/мин минутный объем дыхания равен 7 л/мин. При физической нагрузке в соответствии с увеличением потребности в кислороде повышается и минутный объем дыхания, достигая в условиях максимальной нагрузки 120 л/мин. Хотя минутный объем дыхания дает некоторую информацию о вентиляции легких, он ни в коей мере не определяет эффективность дыхания. Определяющим фактором служит та часть минутного объема дыхания, которая поступает в альвеолы и участвует в газообмене.

Альвеолярная вентиляция и вентиляция мертвого пространства. Часть минутного объема дыхания $\dot{V}_э$, достигающая альвеол, называется *альвеолярной вентиляцией* $\dot{V}_а$; остальная его часть составляет *вентиляцию мертвого пространства* $\dot{V}_{мп}$

$$\dot{V}_э = \dot{V}_а + \dot{V}_{мп}. \quad (9)$$

Вентиляция любого отдела равна произведению объема воздуха, проходящего через этот отдел при каждом дыхательном цикле, и частоты дыхательных движений ($\dot{V} = V \cdot f$). Приведем значения параметров, определяющих общую вентиляцию легких у здорового взрослого человека в покое. Дыхательный объем $V_э$ состоит на 70% из альвеолярного объема $V_а$ и на 30% из объема мертвого пространства $V_{мп}$. Следовательно, если $V_э = 500$ мл, то

$V_a = 350$ мл, а $V_{мп} = 150$ мл. Если частота дыхательных движений равна 14/мин, то *общая вентиляция легких* составит 7 л/мин, *альвеолярная вентиляция* – 5 л/мин, а *вентиляция мертвого пространства* – 2 л/м.

Альвеолярная вентиляция служит показателем эффективности дыхания в целом. Именно от этой величины зависит газовый состав, поддерживаемый в альвеолярном пространстве. Что касается минутного объема, то он лишь в незначительной степени отражает эффективность вентиляции легких. Так, если минутный объем дыхания нормальный (7 л/мин), но дыхание частое и поверхностное ($V_э = 0{,}2$ л, $f = 35$/мин), то вентилироваться будет главным образом мертвое пространство, в которое воздух поступает раньше, чем в альвеолярное; в этом случае вдыхаемый воздух почти не будет достигать альвеол. Такое дыхание иногда наблюдается при циркуляторном шоке и представляет собой крайне опасное состояние. Поскольку объем мертвого пространства постоянен, альвеолярная вентиляция тем больше, чем глубже дыхание.

Искусственное дыхание

Остановка дыхания. Остановка дыхания независимо от вызвавшей ее причины смертельно опасна. С момента остановки дыхания и кровообращения человек находится в состоянии **клинической смерти**. Как правило, уже через 5–10 мин недостаток O_2 и накопление CO_2 приводят к необратимым повреждениям клеток жизненно важных органов, в результате чего наступает **биологическая смерть**. Если за этот короткий срок провести реанимационные мероприятия, то человека можно спасти [40].

К нарушению дыхания могут привести самые разные причины, в том числе закупорка дыхательных путей, повреждение грудной клетки, резкое нарушение газообмена и угнетение дыхательных центров вследствие повреждения головного мозга или отравления. В течение некоторого времени после внезапной остановки дыхания кровообращение еще сохраняется: пульс на сонной артерии определяется в течение 3–5 мин после последнего вдоха. В случае же внезапной остановки сердца дыхательные движения прекращаются уже через 30–60 с.

Обеспечение проходимости дыхательных путей. У человека в бессознательном состоянии утрачиваются защитные рефлексы, благодаря которым в норме воздухоносные пути свободны. В этих условиях рвота или носовое либо горловое кровотечение может привести к закупорке дыхательных путей (трахеи и бронхов). Поэтому для восстановления дыхания в первую очередь необходимо быстро *очистить рот* и *глотку*. Однако даже без этих осложнений воздухоносные пути человека, лежащего в бессознательном состоянии на спине, могут быть перекрыты языком в результате западения нижней челюсти. Чтобы предупредить перекрывание воздухоносных путей языком, *запрокидывают голову* больного и *смещают его нижнюю челюсть кпереди.*

Искусственное дыхание методом вдувания. Для проведения искусственного дыхания без помощи специальных устройств наиболее эффективен способ, при котором реаниматор вдувает воздух в нос или рот пострадавшего, т. е. непосредственно в его дыхательные пути (рис. 21.12).

При **дыхании «рот в нос»** реаниматор кладет ладонь на лоб пострадавшего в области границы роста волос и запрокидывает его голову. Второй рукой реаниматор выдвигает нижнюю челюсть пострадавшего и закрывает ему рот, надавливая большим пальцем на губы. Сделав глубокий вдох, реаниматор плотно прижимает ртом к носу пострадавшего и производит *инсуфляцию* (вдувание воздуха в дыхательные пути). При этом грудная клетка пострадавшего должна приподняться. Затем реаниматор освобождает нос пострадавшего, и происходит пассивный выдох под действием силы тяжести грудной клетки и эластической тяги легких. При этом следует следить за тем, чтобы грудная клетка возвращалась в исходное положение.

При **дыхании «рот в рот»** реаниматор и пострадавший занимают то же положение: одна ладонь реаниматора лежит на лбу больного, другая – под его нижней челюстью. Реаниматор прижимает ртом ко рту пострадавшего, закрывая при этом своей щекой его нос. Можно также

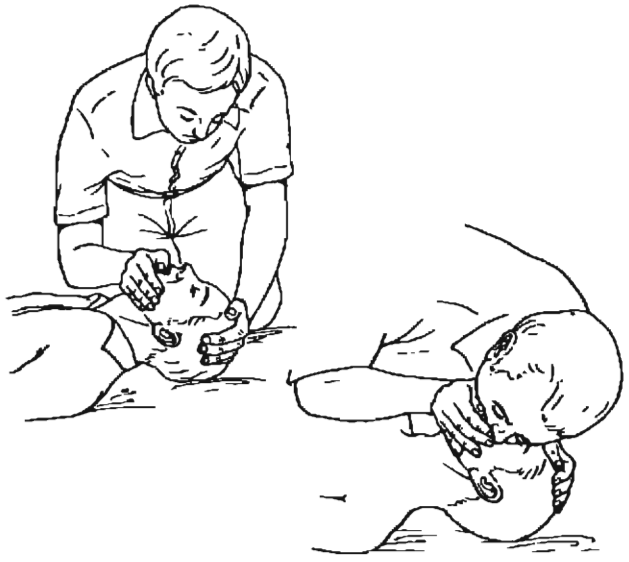


Рис. 21.12. Искусственное дыхание по способу «рот в нос»

сдавить ноздри пострадавшего при помощи большого и указательного пальцев руки, лежащей на лбу. При этом способе искусственного дыхания также следует следить за движениями грудной клетки при инсуфляции и выдохе.

Какой бы способ искусственного дыхания ни использовался, прежде всего необходимо произвести *в быстром темпе 5–10 инсуфляций*, с тем чтобы как можно быстрее ликвидировать недостаток O_2 и избыток CO_2 в тканях. После этого инсуфляции следует производить с интервалом 5 с. При соблюдении этих правил насыщение артериальной крови пострадавшего кислородом (с. 610) почти постоянно превышает 90% [40].

Искусственное дыхание при помощи специальных устройств. Существует простое приспособление, при помощи которого (если оно находится под рукой) можно производить искусственное дыхание. Оно состоит из маски, герметично накладываемой на лицо больного, клапана и мешка, который вручную сжимается, а затем расправляется. При наличии баллона с кислородом его можно присоединить к этому устройству, для того чтобы повысить содержание O_2 во вдыхаемом воздухе.

При широко используемом в настоящее время ингаляционном наркозе воздух из **дыхательного аппарата** поступает в легкие через *эндотрахеальную трубку*. В этом случае можно подавать воздух в легкие при повышенном давлении, и тогда вдох будет происходить в результате раздувания легких, а выдох – пассивно. Можно также управлять дыханием, создавая колебания давления, чтобы оно было попеременно выше и ниже атмосферного (при этом среднее давление должно быть равно атмосферному). Поскольку отрицательное давление в грудной полости способствует возврату венозной крови к сердцу (с. 517), предпочтительнее применять искусственное дыхание в режиме изменяющегося давления.

Применение дыхательных насосов или ручных дыхательных мешков необходимо при операциях с использованием *миорелаксантов* (с. 56), устраняющих рефлекторное напряжение мышц. Эти вещества «выключают» и дыхательные мышцы, поэтому вентиляция легких возможна лишь за счет искусственного дыхания.

В случае если у больного имеется хроническое нарушение внешнего дыхания (например, при детском спинальном параличе), вентиляцию легких можно поддерживать с помощью так называемого **боксового респиратора** (*«железное легкое»*). При этом туловище больного, находящееся в горизонтальном положении, помещают в камеру, оставляя свободной лишь голову. Для инициации вдоха давление в камере понижают, чтобы внутригрудное давление стало выше, чем давление во внешней среде.

21.3. Механика дыхания

Термин *механика дыхания* обычно используют в узком смысле, понимая под этим соотношение между **давлением и объемом** или **давлением и расходом воздуха** во время дыхательного цикла. По этим соотношениям можно судить о значениях

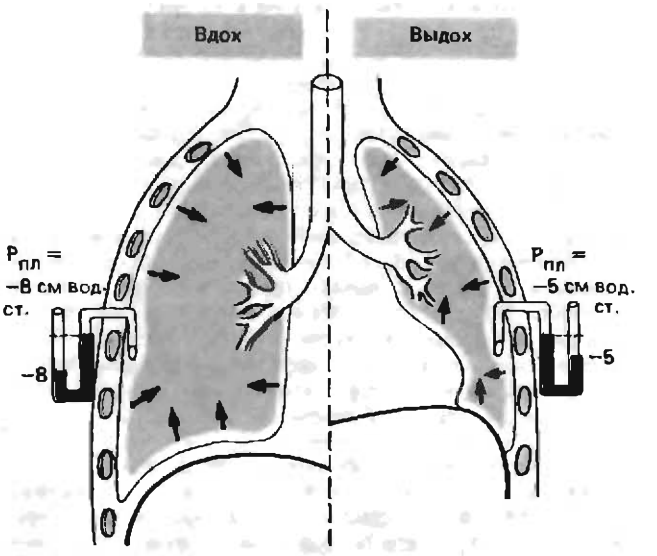


Рис. 21.13. Плевральное давление на различных фазах дыхания. Под влиянием эластической тяги легких, действующей в направлении красных стрелок, в плевральной полости создается «отрицательное» (по отношению к окружающей среде) давление, которое можно зарегистрировать при помощи манометра

сопротивления в дыхательной системе и их патологических изменениях. В связи с этим изучение механики дыхания дает важную информацию для *диагностики* легочных заболеваний.

Упругие (эластические) сопротивления

На поверхности легких создается некоторое **напряжение** (рис. 21.13), обусловленное *растяжением* эластических элементов легочной ткани (так называемая эластическая тяга легких) и силами *поверхностного натяжения в стенках альвеол* (с. 571). Это напряжение способствует уменьшению объема легких. В результате в заполненном жидкостью пространстве между плевральными листками создается давление *ниже атмосферного*. Его можно выявить, если ввести в грудную полость канюлю, так чтобы ее кончик находился в плевральной полости. Соединив эту канюлю с манометром, можно убедиться в том, что у человека в состоянии покоя в конце выдоха внутриплевральное давление примерно на 5 см вод. ст. (0,5 кПа) ниже атмосферного, а на высоте вдоха – на 8 см вод. ст. (0,8 кПа). *Разницу между внутриплевральным и атмосферным давлением* обычно для удобства называют просто **давлением в плевральной полости** $P_{пл}$. Оно отрицательно лишь потому, что фактически представляет собой не абсолютную величину давления, а разницу между двумя значениями.

Измерение изменений давления в плевральной полости. Поскольку при прямом измерении давления в плевральной полости (рис. 21.13) можно повредить легочную ткань, у человека обычно применяют менее рискованный, непрямой метод. При этом регистрируют изменения **давления в полости пищевода**, а не в плевральной полости. Давление в плевральной полости и в пищеводе примерно одинаковое, поскольку, во-первых, пищевод расположен в грудной полости (хотя и вне самих легких) и, во-вторых, изменения давления без искажений передаются через его податливые стенки. Для регистрации внутрипищеводного давления в пищевод вводят тонкий катетер, на конце которого находится баллончик длиной 10 см. Если баллончик расположен в грудной части пищевода, дыхательные изменения внутриплеврального давления можно достаточно точно зарегистрировать при помощи манометра, соединенного с катетером.

Пневмоторакс. Тесный контакт между поверхностью легких и внутренней стенкой грудной клетки возможен только при условии герметичности плевральной полости. Если же в результате повреждения грудной клетки или легких в плевральную полость входит воздух, то легкие спадаются и поджимаются к корню под действием эластических сил и сил поверхностного натяжения. *Поступление воздуха в плевральную полость называется пневмотораксом.* В этом случае поджатые легкие уже не соприкасаются с грудной клеткой, поэтому они либо вовсе не следуют за ее дыхательными движениями, либо смещаются в гораздо меньшей степени. Эффективный газообмен в этих условиях становится невозможным. При одностороннем пневмотораксе легкое на неповрежденной стороне может обеспечить достаточное насыщение крови кислородом и удаление из нее углекислого газа (но не в условиях интенсивной физической нагрузки). Односторонний пневмоторакс иногда производят с терапевтической целью. Это делается для того, чтобы повысить эффективность лечения туберкулеза путем иммобилизации пораженного легкого.

Внутриплевральное давление у новорожденного. Степень растяжения легких у новорожденных иная, чем у взрослых. Через несколько минут после первого вдоха плевральное давление на высоте инспирации составляет -10 см вод. ст. (-1 кПа) [36]. Однако в конце выдоха разница между внутриплевральным давлением и атмосферным у новорожденного равна нулю, поэтому при вскрытии грудной клетки легкие не спадаются. С возрастом степень растяжения легких в конце выдоха постепенно увеличивается.

Оценка соотношения между объемом и давлением в статических условиях. Сила сокращений дыхательной мускулатуры при вентиляции легких направлена на преодоление *упругих и вязких сопротивлений.* При очень медленном дыхании вязкие сопротивления (см. ниже) весьма невелики, поэтому соотношение между объемом и эффективным давлением в дыхательной системе почти целиком определяется упругими (эластическими) свойствами легких и грудной клетки. Для того чтобы построить статические кривые объем–давление, необходимо исключить влияние дыхательной мускулатуры; лишь при этом условии можно исследовать действие упругих сил в отдельности. Для этого исследуемый должен на короткий срок полностью расслаблять дыхательные мышцы, либо следует применять миорелаксанты (с. 56) в сочетании с искусственным дыханием.

Статические кривые объем–давление

Статическую кривую объем–давление для *дыхательной системы в целом*, т. е. для легких и грудной клетки, можно построить следующим образом. Исследуемый вдыхает из спирометра определенный объем воздуха (при этом носовые пути должны быть перекрыты). Затем соединение со спирометром перекрывается, и исследуемый как можно полнее расслабляет дыхательные мышцы при открытой голосовой щели. При этом посредством датчика, соединенного со ртом исследуемого, можно измерить давление, оказываемое на альвеолы со стороны сил упругости легких и грудной клетки (*релаксационный метод измерения давления*). *Разница давлений между альвеолярным и атмосферным воздухом* называется **альвеолярным давлением** (P_a). На рис. 21.14 красным цветом показана типичная кривая зависимости альвеолярного давления от объема легких, полученная при помощи описанного выше метода. Эта релаксационная кривая легких и грудной клетки имеет S-образную форму, причем ее участок, приближающийся к линейному, включает большинство значений, в пределах которых изменяются объем и давление в легких при нормальном дыхании. Следовательно, *упругое сопротивление дыхательной системы* при вдохе в этих пределах почти *постоянно.*

Часть общего упругого сопротивления, приходящуюся на долю *упругого сопротивления грудной клетки*, можно определить по разнице между атмосферным и внутриплевральным давлением. Как указывалось выше, эту разницу принято сокращенно называть *давлением в плевральной полости* ($P_{пл}$). Если при проведении измерений, о которых шла речь выше, одновременно регистрировать давление в плевральной полости (или пищеводе; см. выше) при различных значениях объема легких, то можно построить *релаксационную кривую грудной клетки.* Как видно из рис. 21.14 угол наклона этой кривой возрастает с увеличением давления (и легочного объема).

Часть общего упругого сопротивления, создаваемую *эластической тягой легких*, можно определить по *разнице между альвеолярным давлением и давлением в плевральной полости.* Эту разницу называют **транспульмональным давлением** ($P_т$). Кривая зависимости транспульмонального давления от легочного объема – это *релаксационная*

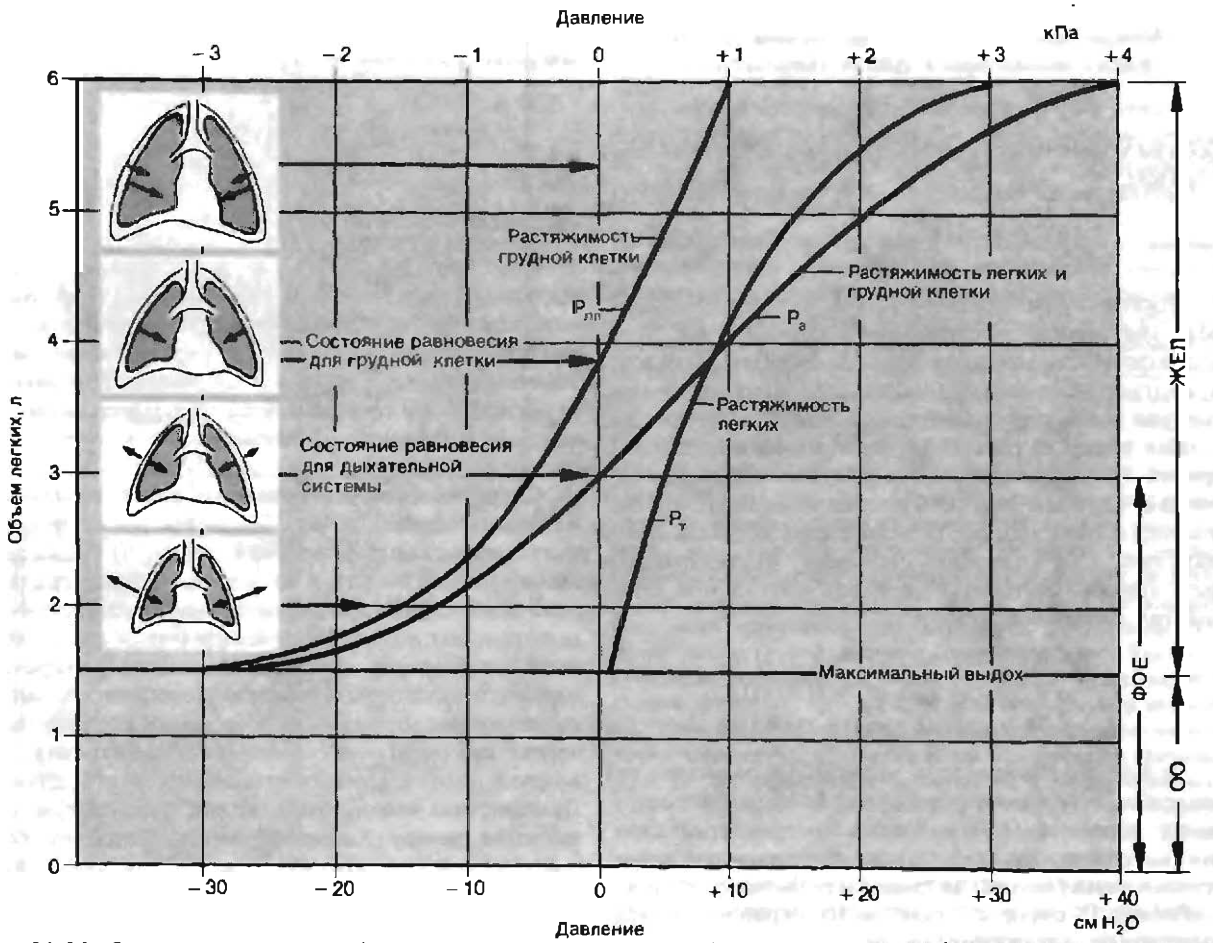


Рис. 21.14. Статические кривые объем-давление для дыхательной системы в целом (красная кривая), а также легких и грудной клетки в отдельности (по [24], с изменениями). $P_{пл}$ – плевральное давление; $P_а$ – альвеолярное давление; $P_т$ – транспульмональное давление; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОО – остаточный объем; ФОЕ – функциональная остаточная емкость. Кривые получены путем измерения давлений при пассивных изменениях объема легких в условиях расслабленной дыхательной мускулатуры. На врезках показано направление действия эластических сил грудной клетки и легких при различных объемах

кривая легких, отражающая их упругие свойства. Угол наклона этой кривой снижается при высоких давлениях (т. е. при увеличении объема легких).

Сравнение всех трех кривых на рис. 21.14 позволяет оценить влияние упругих сил при разной степени наполнения легких. *Состояние равновесия* всех упругих сил для дыхательной системы в целом ($P_а = 0$) наблюдается в конце выдоха, когда объем легких соответствует *функциональной остаточной емкости* (ФОЕ). В этом случае силы, расправляющие грудную клетку, и эластические силы легких, под действием которых они стремятся спасться, уравновешивают друг друга. Когда при вдохе объем легких увеличивается, их эластическая сила, направленная внутрь, возрастает, а сила упругости грудной клетки, направленная наружу, снижается. При объеме легких, равном около 55% жизненной емкости, наблюдается *состояние равновесия для грудной клетки* ($P_{пл} = 0$); при дальнейшем увеличении легочного объема направление сил упругости грудной клетки меняется на противоположное.

Растяжимость. Показателем эластических свойств дыхательной системы (или любого из двух ее компонентов) служит растяжимость – величина, равная тангенсу угла наклона соответствующей релаксационной кривой. Растяжимость (compliance, C) *дыхательной системы в целом* определяют с помощью следующего уравнения:

$$C_{дс} = \frac{\Delta V}{\Delta P_а}. \qquad (10)$$

Из аналогичных уравнений находят растяжимость грудной клетки:

$$C_{гк} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{пл}} \qquad (11)$$

и легких:

$$C_л = \frac{\Delta V}{\Delta P_л}. \quad (12)$$

Все три уравнения связаны между собой следующим образом:

$$\frac{1}{C_{дс}} = \frac{1}{C_{гк}} + \frac{1}{C_л}. \quad (13)$$

Поскольку растяжимость есть величина, *обратная упругому сопротивлению растяжению*, это сопротивление для дыхательной системы в целом в соответствии с уравнением (13) равно сумме упругих сопротивлений грудной клетки и легких.

Как видно из рис. 21.14, наклон релаксационной кривой (а следовательно, и растяжимость) дыхательной системы (грудной клетки и легких) больше в области значений, соответствующих нормальному дыханию. У взрослого человека растяжимость дыхательной системы и ее компонентов при спокойном дыхании составляет:

$C_{дс} = 0{,}1$ л/см вод. ст. $= 1$ л/кПа,
$C_{гк} = 0{,}2$ л/см вод. ст. $= 2$ л/кПа,
$C_л = 0{,}2$ л/см вод. ст. $= 2$ л/кПа.

Любое изменение этих величин (а особенно их *снижение в условиях патологии*) имеет диагностическое значение. Однако точно измерить растяжимость трудно, так как при ее определении дыхательная мускулатура должна быть полностью расслаблена. В связи с этим часто ограничиваются измерением растяжимости легких, используя при этом более простой способ. Он заключается в том, что исследуемый вдыхает определенный объем воздуха, а затем при помощи дыхательных мышц фиксирует грудную клетку при открытой голосовой щели. В этих условиях давление в альвеолах равно атмосферному (т. е. $P_а = 0$), и уравнение (12) приобретает следующий вид:

$$C_л = \frac{\Delta V}{\Delta P_{пл}}. \quad (14)$$

Таким образом, для определения растяжимости легких достаточно измерить *изменение внутриплеврального давления* (или, проще, внутрипищеводного давления) и подставить полученные значения в уравнение (14). При этом вычисляют так называемую *статическую растяжимость легких*, зависящую не только от эластических свойств, но также и от *объема легких*.

При прочих равных условиях изменение объема меньше при меньшем исходном объеме. У детей в возрасте 9–12 лет растяжимость в 2–3 раза ниже, чем у взрослых. В связи с этим при диагностическом определении растяжимости легких необходимо учитывать их исходный объем, т. е., как правило, *функциональную остаточную емкость* (ФОЕ). Определяемая величина называется *удельной растяжимостью легких*:

$$C_л = -\frac{1}{ФОЕ} \cdot \frac{\Delta V}{\Delta P_{пл}}. \quad (15)$$

Неэластическое сопротивление

При вдохе и выдохе дыхательная система преодолевает *неэластическое (вязкое) сопротивление*, которое складывается из следующих компонентов: 1) *аэродинамического сопротивления воздухоносных путей*; 2) *вязкого сопротивления тканей*; 3) *инерционного сопротивления* (последнее настолько мало, что им можно пренебречь).

Сопротивление воздухоносных путей. Вдыхаемый или выдыхаемый воздух движется по воздухоносным путям под действием градиента давления между полостью рта и альвеолами. Этот градиент давления служит движущей силой для переноса дыхательных газов. Воздушный поток в дыхательных путях имеет отчасти ламинарный характер, однако в некоторых участках (особенно в местах разветвления бронхов и в области их патологических сужений) могут возникать завихрения. Ток воздуха в этих случаях становится турбулентным. Ламинарный поток воздуха, как и жидкости, подчиняется **закону Хагена–Пуазейля**, согласно которому объемная скорость (расход) $\dot{V}$ пропорциональна градиенту давления ΔP. Таким образом, движение воздуха в дыхательных путях описывается следующим уравнением:

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R} = \frac{P_а}{R}, \quad (16)$$

где R – *аэродинамическое сопротивление*, зависящее от поперечного сечения и длины трубки и от вязкости газа. Хотя для турбулентного потока справедлива иная зависимость, уравнение (16) используют для вычисления общего аэродинамического сопротивления при дыхании:

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{P_а}{\dot{V}}. \quad (17)$$

Сопротивление R обычно называют **сопротивлением воздухоносных путей**. Для вычисления этого сопротивления необходимо одновременно измерить разницу между давлением в полости рта и в альвеолах (в см вод. ст. или кПа) и объемную скорость воздушной струи (в л/с) (с. 573). Обычно при спокойном дыхании через рот сопротивление воздухоносных путей R колеблется в пределах 2 см вод. ст. $\cdot$ с $\cdot$ л$^{-1}$ (0,2 кПа $\cdot$ с $\cdot$ л$^{-1}$) [2]. В норме аэродинамическое сопротивление определяется главным образом условиями для воздушного пото-

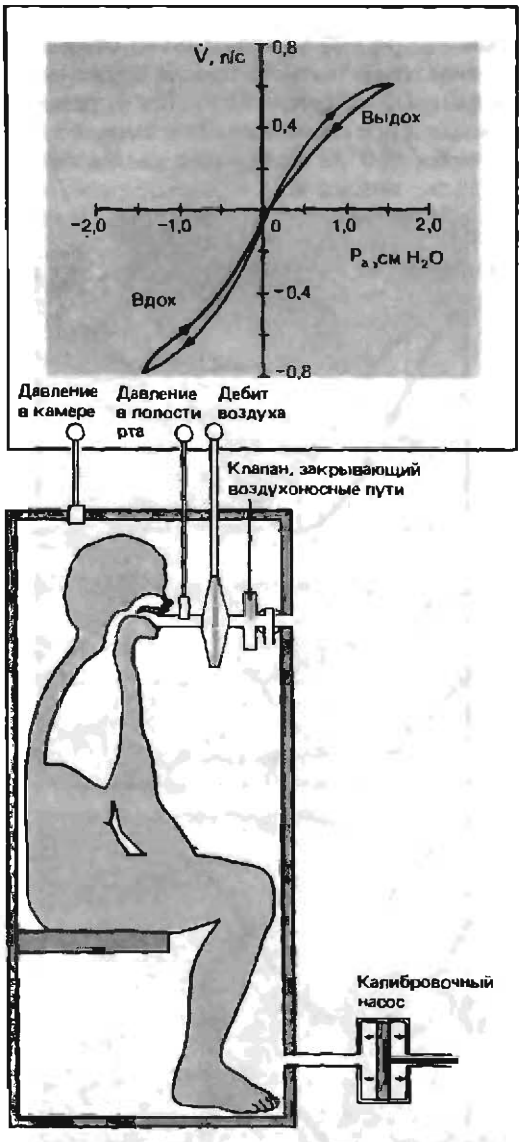


Рис. 21.15. Интегральная плетизмография (упрощенная схема) и кривая сопротивления дыханию (изображена красным). $\dot{V}$ – объемная скорость тока воздуха; P_a – альвеолярное давление

ка в трахее и крупных бронхах; что же касается мелких бронхов и бронхиол, то их вклад в общее сопротивление невелик из-за очень большой суммарной площади поперечного сечения (рис. 21.5).

Сопротивление тканей. При вдохе и выдохе преодолевается не только сопротивление воздухоносных путей, но и вязкое сопротивление тканей грудной и брюшной полостей, обусловленное их внутренним трением и неупругой деформацией:

Неэластическое сопротивление = Сопротивление воздухоносных путей + Сопротивление тканей.

Сопротивление тканей сравнительно невелико: в норме общее неэластическое сопротивление легких на 90% создается сопротивлением воздухоносных путей, и лишь на 10% – сопротивлением тканей.

Измерение сопротивлении [10, 22, 36]. *Для измерения неэластического сопротивления дыхательной системы требуется постоянная регистрация внутриальвеолярного давления.* Можно также использовать непрямой способ интегральную плетизмографию. Основным элементом **интегрального (body) плетизмографа** (рис. 21.15) служит герметичная камера наподобие телефонной будки, где человек может удобно сидеть. При дыхательных движениях давление в легких исследуемого изменяется, и обратно пропорционально ему меняется давление в замкнутой плетизмографической камере. Откалибровав измерительную систему, можно судить об изменениях внутриальвеолярного давления по изменениям давления в камере. Одновременно можно регистрировать расход воздуха $\dot{V}$ при помощи пневмотахографа (с. 573). Соотношение этих двух величин в соответствии с уравнением (17) представляет собой искомое сопротивление. Обычно с помощью двухкоординатного самописца регистрируют график зависимости $\dot{V}$ от P_a в виде непрерывной кривой.

При помощи интегрального плетизмографа можно также определить *функциональную остаточную емкость*, ФОЕ (с. 572). Для этого на короткий срок перекрывают трубку, идущую от загубника, в результате чего воздух в легких перестает сообщаться с атмосферным. После этого исследуемый делает попытку вдохнуть; при этом измеряют изменения объема легких и давления в полости рта. ФОЕ можно вычислить, исходя из *закона Бойля Мариотта* [22].

Соотношение между давлением и объемом в ходе дыхательного цикла

В ходе дыхательного цикла внутриплевральное давление и внутриальвеолярное давление претерпевают характерные колебания. Чтобы понять соотношение между этими двумя показателями, необходимо иметь в виду следующие общие положения. Когда *форма грудной клетки* в течение короткого периода времени *не изменяется* (например, в момент смены вдоха выдохом), на плевральную полость действует лишь одна сила – эластическая тяга легких, создающая «отрицательное» давление в плевральной полости. Это «отрицательное» внутриплевральное давление, наблюдаемое в отсутствие движений грудной клетки, мы будем в дальнейшем обозначать $P_{пл}$ (стат). При этом внутриальвеолярное давление P_a (стат) равно нулю, так как полость альвеол сообщается с внешней средой и давление в ней равно атмосферному. Примерно такая же картина наблюдается при очень медленных дыхательных движениях.

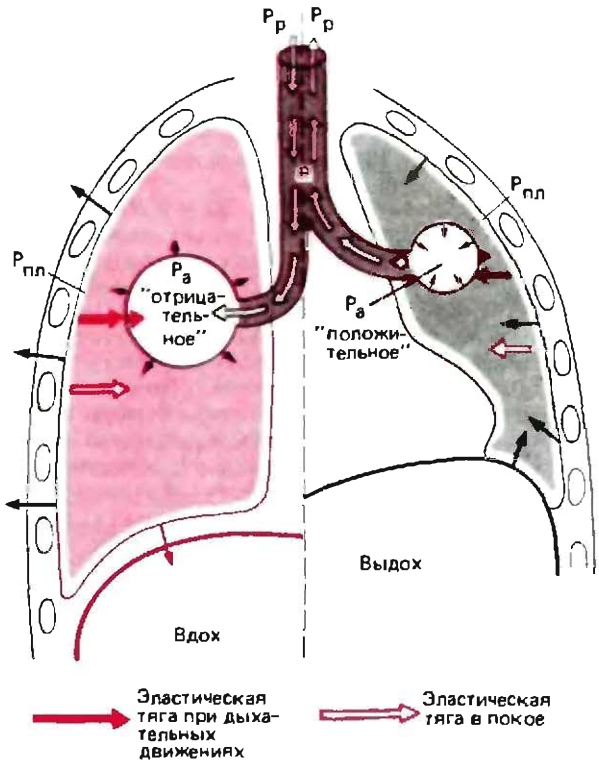


Рис. 21.16. Схема, объясняющая изменения плеврального давления ($P_{пл}$) и альвеолярного давления ($P_а$) при вдохе (*слева*) и выдохе (*справа*). $P_р$ – давление в полости рта; R – аэродинамическое сопротивление воздухоносных путей

При *нормальном дыхании* возникают более сложные соотношения (рис. 21.16). Альвеолярное пространство на этом схематичном рисунке изображено в виде кружков. Черные стрелки обозначают направление перемещений, а красные – направление эластической тяги. При вдохе (слева) альвеолы расширяются, но скорость поступления в них воздуха замедляется вследствие сопротивления воздухоносных путей R. В результате давление в альвеолах снижается и становится отрицательным по отношению к атмосферному. Под действием этого пониженного внутриальвеолярного давления давление в плевральной полости также становится более «отрицательным». Таким образом, внутриплевральное давление при дыхательных движениях $P_{пл}$(дин) равно сумме статического плеврального давления $P_{пл}$(стат) и внутриальвеолярного давления $P_а$ в данный момент времени:

$$P_{пл}(\text{дин}) = P_{пл}(\text{стат}) + P_а. \qquad (18)$$

Во время выдоха (рис. 21.16, справа) наблюдается обратная картина: $P_а$ становится положительным и в результате давление в плевральной полости уменьшается (становится менее отрицательным, чем $P_{пл}$(стат).

Кривые на рис. 21.17 отражают **изменения давления в ходе дыхательного цикла**, обусловленные описанными выше процессами. Для упрощения на этих кривых длительность вдоха и выдоха одинаковая. Если бы при дыхании приходилось преодоле-

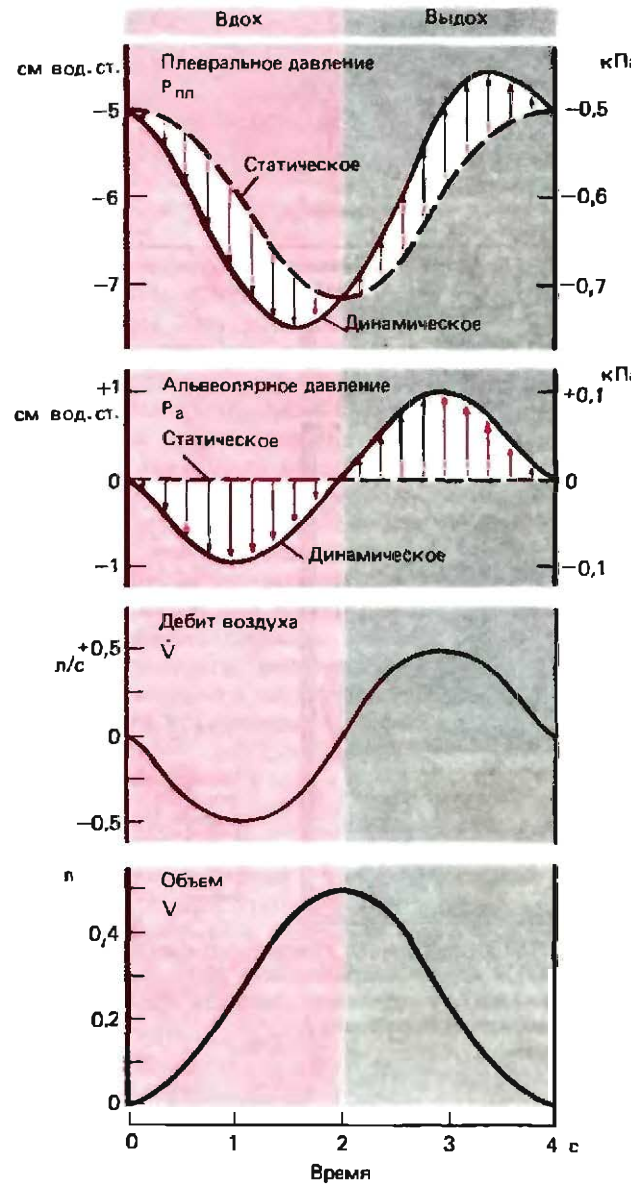


Рис. 21.17. Изменения плеврального давления $P_{пл}$, альвеолярного давления $P_а$, объемной скорости воздушного потока ($\dot{V}$) и дыхательного объема V в течение дыхательного цикла. Прерывистыми линиями показаны изменения давления, которые наблюдались бы, если бы при дыхании преодолевались только упругие сопротивления. Из-за наличия вязких сопротивлений $P_{пл}$ и $P_а$ при вдохе становятся более отрицательными, а при выдохе – более положительными (красные стрелки)

вать только упругое сопротивление легких, то внутриальвеолярное давление P_a в ходе всего дыхательного цикла было бы равно нулю, а давление в плевральной полости изменялось бы в соответствии с прерывистой кривой для $P_{пл}$(стат). Однако из-за вязкого сопротивления P_a при вдохе становится отрицательным, а при выдохе – положительным. На основе кривых $P_{пл}$(стат) и P_a получают кривую динамического внутриплеврального давления $P_{пл}$(дин). Таким образом, из-за влияния вязкого сопротивления $P_{пл}$(дин) при вдохе всегда несколько более отрицательно, а при выдохе более положительно, чем $P_{пл}$(стат).

Диаграммы давление–объем. *Кривые, на которых нанесен легочный объем при разных значениях внутриплеврального давления, упрощенно называют диаграммами давление–объем для легких* (рис. 21.18). В предыдущих разделах рассматривались все факторы, влияющие на форму этих кривых.

Если бы при вдохе приходилось преодолевать только *упругое сопротивление*, то изменения объема легких в любых пределах были бы примерно пропорциональны изменениям внутриплеврального давления. На диаграмме давление–объем подобное соотношение выглядит как восходящая прямая (рис. 21.18,*А*). При вдохе изменения объема по отношению к давлению описываются той же прямой, но в противоположном направлении.

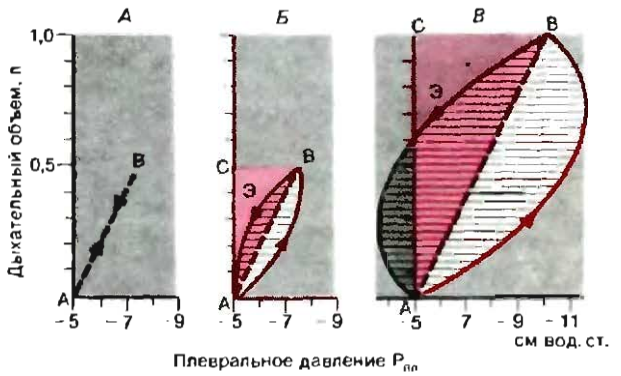


Рис. 21.18. Диаграмма давление–объем, соответствующая одному дыхательному циклу. *А*. Условная диаграмма, которая могла быть получена при отсутствии вязких сопротивлений. *Б*. Нормальная диаграмма для спокойного дыхания. *В*. Диаграмма глубокого быстрого дыхания. И – вдох (инспирация); Э – выдох (экспирация). Работу, совершаемую при дыхании, можно разделить на ряд компонентов. Участки, закрашенные розовым, соответствуют работе при вдохе, совершаемой против упругих сопротивлений; заштрихованные участки соответствуют работе при вдохе и выдохе, совершаемой против вязких сопротивлений; участки, закрашенные серым, соответствуют работе, совершаемой экспираторными мышцами при выдохе

Однако в связи с влиянием *вязкого сопротивления* кривая давление–объем при вдохе становится выгнутой кверху (рис. 21.18.*Б*). Это означает, что при вдыхании одного и того же объема внутриплевральное давление при наличии вязкого сопротивления должно быть более отрицательным, чем в случае, если бы объем был прямо пропорционален давлению. Только после того, как вдох завершается (точка В), кривая вдоха совпадает с прямой А–В, ибо в этот момент дыхательные движения отсутствуют и действуют лишь эластические силы. Кривая давление–объем для выдоха в результате влияния вязких сопротивлений образует изгиб книзу, возвращаясь к исходной точке (точка А) лишь в конце выдоха. Таким образом, динамическая диаграмма давление–объем имеет форму **петли**.

На рис. 21.18, *Б* изображена диаграмма для *спокойного дыхания*. При *более глубоком и быстром дыхании* форма петли этой диаграммы несколько изменяется. Эти изменения изображены на рис. 21.18, *В*: видно, что дыхание глубже (дыхательный объем удвоен) и осуществляется быстрее (наклон инспираторной и экспираторной кривых круче). Увеличение изгиба этих кривых обусловлено тем, что при быстрых изменениях внутриальвеолярного давления объемная скорость воздушного потока возрастает недостаточно быстро. Таким образом, при большой скорости дыхательных движений вязкое сопротивление воздухоносных путей играет большую роль, чем при спокойном дыхании.

Работа, совершаемая при дыхании. С физической точки зрения работа по преодолению упругих и вязких сопротивлений равна **произведению давления и объема**. Такая величина имеет ту же размерность, что и произведение силы и перемещения. Если в процессе совершения работы давление изменяется, то вместо произведения $P \cdot V$ необходимо использовать интеграл $\int PdV$. Большое преимущество диаграмм давление–объем состоит в том, что площадь таких диаграмм равна этому интегралу, т. е. общей величине работы.

Красным на рис. 21.18 закрашена площадь, соответствующая работе против *упругих сил*. Как при вдохе, так и при выдохе (т. е. в динамических условиях) необходимо затрачивать дополнительную работу по преодолению *вязкого сопротивления*. Площади, соответствующие этой работе, на рис. 21.18 заштрихованы. При спокойном дыхании (рис. 21.18,*Б*) работа по преодолению вязкого сопротивления (АВЭА) меньше, чем потенциальная энергия растянутых легких, обусловленная их упругостью (*ABCA*). В связи с этим выдох может осуществляться чисто пассивно, т. е. без участия экспираторных мышц. Иная картина наблюдается при ускоренном дыхании (рис. 21.18),*В*): часть работы, соответствующая участку темно-серого цвета на диаграмме, должна

совершаться за счет вспомогательной экспираторной мускулатуры.

При спокойном дыхании на работу дыхательных мышц затрачивается примерно 2% поглощенного кислорода. Однако при физической нагрузке энергетические потребности дыхательных мышц возрастают в большей степени, чем минутный объем дыхания и поглощение O_2. В связи с этим при тяжелой физической работе на деятельность дыхательной мускулатуры затрачивается до 20% общего потребления кислорода [7, 27].

Дыхательные пробы

Виды нарушений вентиляции. Вентиляция легких часто нарушается вследствие патологических изменений дыхательного аппарата. В целях диагностики целесообразно различать два типа нарушений вентиляции – *рестриктивный* и *обструктивный* [8–10, 16, 25]. **К рестриктивному типу нарушений** вентиляции относятся все патологические состояния, при которых *снижаются дыхательные экскурсии* легких. Такие нарушения наблюдаются, например, при поражениях легочной паренхимы (например, при фиброзе легких) или при плевральных спайках. **Обструктивный тип нарушений** вентиляции обусловлен *сужением воздухоносных путей*, т.е. повышением их аэродинамического *сопротивления*. Подобные состояния встречаются, например, при накоплении в дыхательных путях слизи, набухании их слизистой оболочки или спазме бронхиальных мышц (*бронхиальная астма, астмоидный бронхит*). У таких больных сопротивление выдоху повышено, поэтому со временем воздушность легких и функциональная остаточная емкость у них увеличиваются. Патологическое состояние, характеризующееся как чрезмерным растяжением легких, так и их структурными изменениями (снижением числа эластических волокон, исчезновением альвеолярных перегородок, обеднением капиллярной сети), называется *эмфиземой легких*.

Определение типа нарушения вентиляции

Для дифференциальной диагностики рестриктивных и обструктивных нарушений вентиляции используют методы, основанные на особенностях этих двух типов нарушений. При рестриктивных нарушениях снижается способность легких расправляться, т.е. *уменьшается* их *растяжимость* (см. выше). Для обструктивных же нарушений характерно *увеличение сопротивления* дыхательных путей (см. выше). В настоящее время разработана весьма совершенная аппаратура, при помощи которой можно определить растяжимость легких или сопротивление воздухоносных путей, однако ориентировочно установить тот или иной тип нарушения вентиляции можно и при помощи более простых способов. Рассмотрим некоторые из них.

Жизненная емкость легких. *Снижение жизненной емкости легких – это признак рестриктивного нарушения вентиляции.* Однако, если растяжимость легких $C_л$ отражает только способность легких расправляться, жизненная емкость зависит также от подвижности грудной клетки. Следовательно, ЖЕЛ может уменьшаться в результате как *легочных*, так и *внелегочных рестриктивных изменений*.

Объем форсированного выдоха (тест Тиффно). *Объем воздуха, удаляемого из легких при форсированном выдохе* (*ОФВ*) за единицу времени (обычно за 1 с), *служит хорошим показателем обструктивных нарушений вентиляции* (рис. 21.19). Этот объем определяют следующим образом: испытуемый, воздухоносные пути которого соединены со спирометром закрытого или открытого типа (с. 573), делает максимальный вдох, затем на короткое время задерживает дыхание и после этого совершает как можно более глубокий и быстрый выдох. При этом записывают спирограмму, по которой можно определить объем воздуха, выдохнутый за 1 с ($ОФВ_1$). Обычно используют относительное

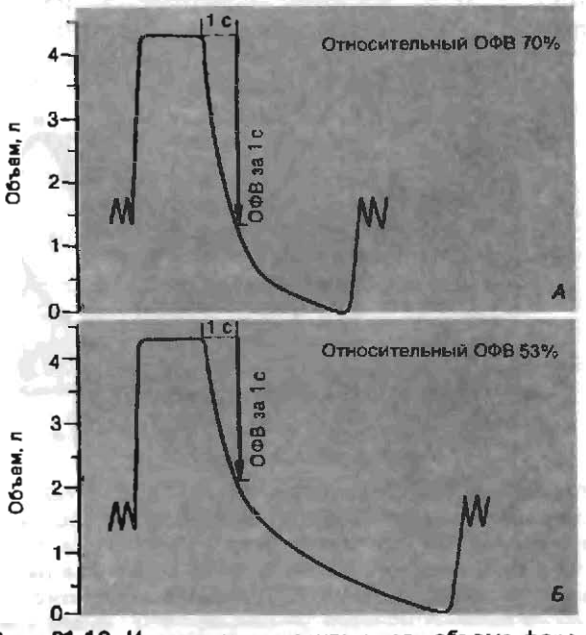


Рис. 21.19. Измерение относительного объема форсированного выдоха. После глубокого вдоха исследуемый на короткое время задерживает дыхание, а затем совершает как можно более быстрый и глубокий выдох. Измеряют объем выдоха за 1 с, выражая его в процентах от жизненной емкости легких (ЖЕЛ). *Вверху* – у здорового испытуемого; *внизу* – у больного с обструктивным нарушением вентиляции

значение этого объема, выраженное в процентах от жизненной емкости легких; так, если $ОФВ_1$ равен 3 л, а жизненная емкость легких 4 л, то относительный $ОФВ_1$ составляет 75%. У лиц в возрасте до 50 лет со здоровыми легкими относительный $ОФВ_1$ равен 70–80%; с возрастом он снижается до 65–70%. При обструктивных нарушениях выдох вследствие повышенного аэродинамического сопротивления удлиняется, и относительный $ОФВ_1$ снижается.

Максимальный дебит воздуха. *Убедиться в наличии обструктивных нарушений вентиляции можно также путем измерения максимального экспираторного дебита воздуха.* Для этого, как и при измерении ОФВ, исследуемый после максимального вдоха совершает форсированный выдох. Дебит воздуха определяют с помощью пневмотахографа (с. 573). (Его можно вычислить также по спирографической кривой (рис. 21.19), разделив изменение объема за какой-либо интервал времени на величину этого интервала; этот метод, однако, менее точен.) У лиц со здоровыми легкими максимальный дебит воздуха, измеренный таким методом, составляет около 10 л/с. При увеличении аэродинамического сопротивления воздухоносных путей он значительно снижается.

Существует некое предельное значение дебита воздуха при выдохе, превысить которое невозможно даже при максимальных усилиях. Это связано с особым строением бронхиол. В их стенках нет опорных хрящевых элементов; таким образом, бронхиолы ведут себя как податливые трубки, спадающиеся, когда внешнее (плевральное) давление превышает давление в их просвете. Следовательно, *если во время выдоха развивается значительное давление, то аэродинамическое сопротивление в бронхиолах повышается.* Эта зависимость становится более выраженной в том случае, когда уменьшается упругая тяга эластических волокон легочной ткани (в норме эта тяга способствует поддержанию просвета бронхиол). Подобные состояния наблюдаются, например, при *эмфиземе легких* (см. выше); в этом случае попытка сделать форсированный выдох сопровождается спадением бронхиол.

Максимальная вентиляция легких. *Максимальной вентиляцией легких называют объем воздуха, проходящий через легкие за определенный промежуток времени при дыхании с максимально возможной частотой и глубиной.* Диагностическая ценность этого показателя заключается в том, что он отражает резервы дыхательной функции, а снижение этих резервов служит признаком патологического состояния. Для определения максимальной вентиляции легких осуществляют спирометрическое измерение у человека, производящего форсированную гипервентиляцию с частотой дыхательных движений примерно 40–60 в 1 мин. Продолжительность исследования должна составлять примерно 10 с; в противном случае могут развиваться гипервентиляционные осложнения (алкалоз; см. с. 621). Объем дыхания, измеренный таким способом, преобразуют так, чтобы получить значение объема за 1 мин. Максимальная вентиляция легких (МВЛ) зависит от возраста, пола и размеров тела; в норме у молодого человека она составляет 120–170 л/мин. МВЛ снижается как *при рестриктивных*, так и при *обструктивных нарушениях вентиляции.* Таким образом, если у исследуемого выявляется уменьшение МВЛ, то для дифференциальной диагностики этих двух типов нарушений необходимо определить и другие показатели (жизненную емкость легких и объем форсированного выдоха).

Таблица 21.1. Критерии для диагностики нарушений вентиляции

	Тип нарушения	
	рестриктивный	обструктивный
Растяжимость	Снижается	
Сопротивление		Возрастает
Жизненная емкость	»	
Объем форсированного выхода		Снижается
Максимальная вентиляция легких	»	»

21.4. Газообмен

Содержание газов в альвеолах

Вычисление содержания газов в альвеолах. Газовую смесь в альвеолах, участвующих в газообмене, прежде называли альвеолярным воздухом. Однако теперь достигнуто общее согласие в том, чтобы «воздухом» называть только смесь газов, по составу аналогичную атмосферному воздуху ($F_{O_2} = 0{,}209$, $F_{CO_2} \approx 0$, $F_{N_2} = 0{,}791$). Поскольку в альвеолах содержание газов иное (в них меньше O_2 и больше CO_2), следует употреблять термин «альвеолярная газовая смесь».

Для того чтобы рассчитать содержание O_2 и CO_2 в альвеолярной газовой смеси, будем исходить из баланса их поступления и выделения. *Поглощение* O_2 кровью ($\dot{V}_{O_2}$) равно разнице между количеством O_2, поступающим в альвеолы при вдохе ($F_{в_{O_2}} \cdot \dot{V}_в$), и количеством O_2, выходящего из них при выдохе ($F_{а_{O_2}} \cdot \dot{V}_а$). *Выделение* же CO_2 из крови соответствует количеству этого газа, выходящему из альвеол при выдохе ($F_{а_{CO_2}} \cdot \dot{V}_а$), так как со вдыхаемым воздухом CO_2 практически не поступает в альвеолы. Эти соотношения можно описать следующими уравнениями:

$$\dot{V}_{O_2} = F_{в_{O_2}} \cdot \dot{V}_в - F_{а_{O_2}} \cdot \dot{V}_а, \quad \dot{V}_{CO_2} = F_{а_{CO_2}} \cdot \dot{V}_а, \tag{19}$$

или (после преобразования)

$$F_{a_{O_2}} = F_{и_{O_2}} - \frac{\dot{V}_{O_2}}{\dot{V}_a}, \quad F_{a_{CO_2}} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_a}. \qquad (20)$$

Отсюда ясно, что содержание газов в альвеолярной газовой смеси зависит как от *потребления O_2 и выделения CO_2 в процессе метаболизма*, так и от объема *альвеолярной вентиляции* ($\dot{V}_a$). Важно отметить, что уравнение (20) справедливо лишь в том случае, если объемы, стоящие в числителе и знаменателе, измерены в одинаковых условиях. Однако, когда говорят о поглощении O_2 и выделении CO_2, обычно имеют в виду стандартные физические условия, тогда как дыхательные объемы и другие показатели вентиляции легких определяют при условиях, имеющих место в организме. В связи с этим необходимо производить соответствующие пересчеты.

Пересчет значений объемов, измеренных при разных условиях. Объем газа зависит от атмосферного давления $P_{атм}$, температуры T и давления водяного пара P_{H_2O}. В связи с этим всегда необходимо указывать условия, при которых измерен тот или иной объем. В физиологии дыхания выделяют следующие типы условий.

1. **Условия СТДС** (от слов *с*тандартная *т*емпература и *д*авление; *с*ухой воздух). Это стандартные физические условия; объемы газов измеряются при T = 273 K, $P_{атм}$ = 760 мм рт. ст., P_{H_2O} = 0 мм рт. ст. (сухой воздух).

2. **Условия ТДОН** (*т*емпература и *д*авление в *о*рганизме; *н*асыщенный водяным паром воздух). Это условия, имеющие место в легких (T = 273 K + + 37 K = 310 K; $P_{атм}$ соответствует атмосферному давлению окружающей среды и поэтому может быть различным; P_{H_2O} равно давлению насыщенного водяного пара при 37 °C, т.е. 47 мм рт. ст.).

3. **Условия ТДВН** (*т*емпература и *д*авление во *в*нешней среде; *н*асыщенный водяным паром воздух). Это условия, которые реально имеют место в окружающей среде во время измерения («условия в спирометре»),– комнатная температура T, атмосферное давление в момент исследования $P_{атм}$, давление водяного пара в окружающей среде.

Сводка всех этих условий приведена в табл. 21.2. Видно, что для получения давления «сухой» газовой смеси, от которого зависит объем газа, из общего давления всегда следует вычитать давление водяного пара.

Для того чтобы пересчитать объем газа с одних условий на другие, следует использовать **универсальное газовое уравнение**

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{T_1}{T_2} \cdot \frac{P_2}{P_1}. \qquad (21)$$

Таблица 21.2. Характеристики условий измерения газовых объемов

Условия	T, K	P, мм рт.ст.
СТДС	273	760
ТДОН	310	$P_{атм} - 47$
ТДВН	$T_{окр}$	$P_{атм} - P_{H_2O}$

Применяя это общее уравнение в конкретных случаях, можно использовать данные, приведенные в табл. 21.2. Так, для приведения объема газа, измеренного при условиях в организме ($V_{ТДОН}$), к стандартным условиям ($V_{СТДС}$) необходимо сделать следующую подстановку:

$$\frac{V_{СТДС}}{V_{ТДОН}} = \frac{273}{310} \cdot \frac{P_{атм} - 47}{760} = \frac{P_{атм} - 47}{863}. \qquad (22)$$

Искомая величина довольно существенно зависит от принятых условий. Так, если альвеолярная вентиляция в покое при условиях ТДОН составляет 5 л/мин, то в соответствии с уравнением (22) в условиях СТДС (при среднем атмосферном давлении на уровне моря $P_{атм}$ = 760 мм рт. ст.) она уменьшается до 4,1 л/мин.

Содержание газов в альвеолярной смеси в условиях покоя. Для расчета содержания дыхательных газов в альвеолярной смеси подставим в уравнение (20) значения, соответствующие стандартным условиям. У взрослого *поглощение кислорода* в покое $\dot{V}_{O_2(СТДС)} = 0{,}28$ л/мин, а *выделение CO_2* $\dot{V}_{CO_2(СТДС)} = 0{,}23$ л/мин. Таким образом, *отношение выделения CO_2 к поглощению O_2*, называемое *дыхательным коэффициентом*, составляет 0.23/0,28 = 0,82 (см. с. 659). *Альвеолярная вентиляция* $\dot{V}_{a(СТДС)}$ равна 4,1 л/мин (см. выше); *содержание O_2 во вдыхаемом воздухе* $F_{и_{O_2}} = 0{,}209$ (20,9 об.%) (табл. 21.3). Соответственно *содержание газов в альвеолярной смеси* составляет:

$$\mathbf{F_{a_{O_2}} = 0{,}14\ (14\ об.\%),}$$
$$\mathbf{F_{a_{CO_2}} = 0{,}056\ (5{,}6\ об.\%).}$$

Оставшаяся часть альвеолярной газовой смеси приходится на азот и присутствующие в очень небольшом количестве благородные газы.

Анализ альвеолярной газовой смеси. Одна из первых трудностей, с которыми приходится сталкиваться при определении содержания газов в альвеолах, связана с получением проб альвеолярной газовой смеси. При выдохе из воздухоносных путей сначала удаляется воздух мертвого пространства и лишь после этого начинает выходить воздух из альвеол. Однако даже к концу выдоха состав выдыхаемой смеси постоянно претерпевает небольшие изменения, обусловленные тем, что в альвеолах продолжается газообмен. В связи с этим были разработаны

Таблица 21.3. Содержание (F) и парциальное давление (P) дыхательных газов во вдыхаемом воздухе и альвеолярной и выдыхаемой газовых смесях при спокойном дыхании (на высоте уровня моря)

	F		P	
	O_2	CO_2	O_2	CO_2
Вдыхаемый воздух	0,209	0,0003	150 мм рт. ст. (20 кПа)	0,2 мм рт. ст. (0,03 кПа)
Альвеолярная смесь	0.14	0.056	100 мм рт. ст. (13,3 кПа)	40 мм рт. ст. (5,3 кПа)
Выдыхаемая смесь	0,16	0,04	114 мм рт. ст. (15,2 кПа)	29 мм рт. ст. (3,9 кПа)

специальные устройства, позволяющие при помощи механических или электронных приспособлений производить забор последней порции выдыхаемого воздуха при каждом дыхательном цикле [3].

После получения пробы альвеолярной газовой смеси можно с помощью специальной аппаратуры определить содержание в ней различных газов. При использовании **метода Шоландера** химически абсорбируют последовательно O_2 и CO_2. После каждой операции измеряют, на сколько уменьшился объем газовой смеси. Разница в объемах равна объему абсорбированного газа [43].

Существуют газоанализаторы, позволяющие непрерывно регистрировать содержание газов в выдыхаемой смеси. Принцип подобных приборов, измеряющих концентрацию CO_2, основан на поглощении этим газом инфракрасных лучей; измерение концентрации O_2 основано на парамагнитных свойствах кислорода. Для определения содержания обоих газов используют также масс-спектрометры. Преимущество этих методов заключается в том, что благодаря непрерывной записи содержание газов в любой момент времени можно определить непосредственно по кривой, так что не требуется производить отбор серийных проб из альвеол. На рис. 21.20 в качестве примера приведена кривая концентрации CO_2 в выдыхаемом воздухе в ходе двух дыхательных циклов, полученная

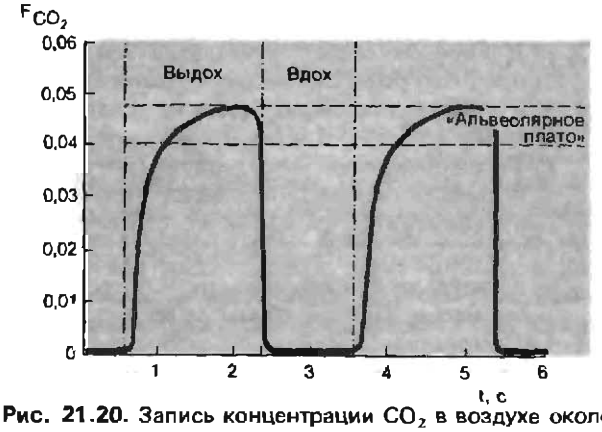


Рис. 21.20. Запись концентрации CO_2 в воздухе около рта исследуемого при вдохе и выдохе, произведенная методом регистрации поглощения инфракрасных лучей. «Альвеолярное плато» – часть кривой, соответствующая прохождению через датчик альвеолярной порции выдыхаемого объема

путем регистрации поглощения инфракрасных лучей. Часть кривой, обозначенная как «альвеолярное плато», соответствует альвеолярной порции экспираторного объема.

Парциальные давления дыхательных газов

Парциальные давления газов в атмосферном воздухе. *Согласно закону Дальтона, парциальное давление (напряжение) каждого газа в смеси ($P_г$) пропорционально его доле от общего объема, т.е. его фракции* ($F_г$). Применяя этот закон к дыхательным газам, следует помнить, что как атмосферный воздух, так и альвеолярная газовая смесь содержат не только O_2, CO_2, N_2 и благородные газы, но также водяной пар, имеющий некое парциальное давление P_{H_2O}. Поскольку фракции газов приводятся для «сухой» смеси, в уравнении для закона Дальтона из общего давления (атмосферное давление $P_{атм}$) следует вычитать **давление водяного пара** P_{H_2O}:

$$P_г = F_г(P_{атм} - P_{H_2O}). \quad (23)$$

Если подставить в это уравнение содержание O_2 и CO_2 в атмосферном воздухе (табл. 21.3) $P_{H_2O} =$ $= 47$ мм рт. ст. (в легких), то можно вычислить, что парциальные давления дыхательных газов на уровне моря составляют $P_{O_2} \approx 150$ мм рт. ст. (20 кПа) и $P_{CO_2} \approx 0{,}2$ мм рт. ст. (0,03 кПа). На больших высотах парциальные давления O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе снижаются пропорционально уменьшению $P_{атм}$ (с. 711).

Парциальные давления газов в альвеолярной газовой смеси. Поскольку газообмен в легких идет в направлении градиентов парциальных давлений, именно в единицах давления обычно выражают соотношение O_2 и CO_2 в альвеолярной смеси. Подставляя в уравнение (20) значения парциальных давлений из уравнения (23) при $P_{H_2O} = 47$ мм рт. ст. и делая поправку на условия измерения с помощью уравнения (22), получаем

$$P_{a_{O_2}} = P_{и_{O_2}} - \frac{\dot{V}_{O_2(СТДС)}}{\dot{V}_{а(ТДОН)}} \cdot 863 \text{ [мм рт. ст.]}, \quad (24)$$

$$P_{a_{CO_2}} = \frac{\dot{V}_{CO_2(СТДС)}}{\dot{V}_{a(ТДОН)}} \cdot 863 \text{ [мм рт. ст.]}. \quad (24)$$

С помощью этих так называемых **уравнений альвеолярных газов** можно рассчитать парциальные давления дыхательных газов в альвеолярной смеси. Для условий покоя и небольшой высоты над уровнем моря ($P_{и_{O_2}}$ = 150 мм рт. ст., $\dot{V}_{O_2(СТДС)}$ = = 0,28 л/мин, $\dot{V}_{CO_2(СТДС)}$ = 0,23 л/мин, $\dot{V}_{a(ТДОН)}$ = = 5 л/мин) они составляют:

$$\mathbf{P_{a_{O_2}} = 100 \text{ мм рт. ст. (13,3 кПа)},}$$

$$\mathbf{P_{a_{CO_2}} = 40 \text{ мм рт. ст. (5,3 кПа)}.}$$

Приведенные значения характерны для здорового взрослого человека. Следует, однако, помнить, что это средние величины: существуют как небольшие временные колебания парциальных давлений газов в альвеолах, связанные с периодичностью поступления свежего воздуха в альвеолярное пространство, так и незначительные локальные отклонения, обусловленные неравномерной вентиляцией и перфузией различных участков легких (см. ниже).

Как следует из уравнений (24), парциальные давления газов в альвеолах при данных значениях параметров интенсивности газообмена ($\dot{V}_{O_2}$ и $\dot{V}_{CO_2}$) зависят от *альвеолярной вентиляции* $\dot{V}_a$. При ее увеличении (*гипервентиляции*) $P_{a_{O_2}}$ повышается, а $P_{a_{CO_2}}$ снижается; уменьшение альвеолярной вентиляции (*гиповентиляция*) сопровождается обратными изменениями. Количественная зависимость между парциальными давлениями газов в альвеолах и уровнем альвеолярной вентиляции представлена на рис. 21.21.

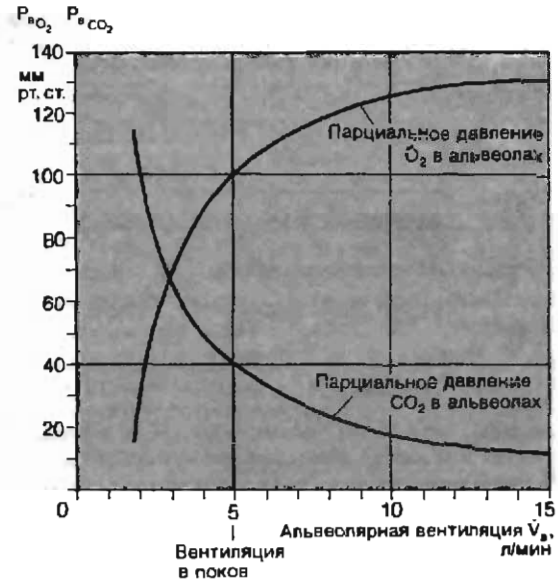


Рис. 21.21. Кривые зависимости парциальных давлений O_2 и CO_2 в альвеолах ($P_{a_{O_2}}$ и $P_{a_{CO_2}}$) от альвеолярной вентиляции ($\dot{V}_a$) у человека в состоянии покоя (поглощение O_2 – 280 мл/мин; выделение CO_2 – 230 мл/мин). Атмосферное давление соответствует давлению на уровне моря. Красная линия указывает уровни $P_{a_{O_2}}$ и $P_{a_{CO_2}}$ при нормальной вентиляции

Влияние вентиляционно-перфузионного отношения [34, 37, 60]. Для осуществления газообмена кровь должна доставлять к альвеолам кислород и уносить от них углекислый газ. Вследствие этого поглощение O_2 ($\dot{V}_{O_2}$) и выделение CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) тесно связаны с *легочным кровоснабжением* (*перфузией*). В той мере, в какой содержание дыхательных газов в венозной и артериальной крови постоянно, перфузия легочных капилляров $\dot{Q}$ пропорциональна $\dot{V}_{O_2}$ и $\dot{V}_{CO_2}$ (принцип Фика; см. с. 563). Таким образом, уравнение (24) можно прочитать следующим образом: *парциальные давления O_2 и CO_2 в альвеолах зависят от отношения альвеолярной вентиляции к перфузии легких ($\dot{V}_a/\dot{Q}$)*. У взрослого человека в покое отношение $\dot{V}_a/\dot{Q}$ равно 0,8–1,0.

Типы вентиляции. Характер вентиляции легких может меняться вследствие самых разных причин. Дыхание усиливается при работе, изменении метаболических потребностей организма и патологических состояниях. Можно произвольно усилить дыхание. Снижение вентиляции также может либо быть произвольным, либо наступать в результате действия регуляторных или патологических факторов. В прошлом для обозначения различных типов вентиляции предлагался целый ряд терминов, однако их четкой классификации не существовало. Недавно была сделана попытка разработать более точную терминологию для типов вентиляции, основанную на учете парциальных давлений газов в альвеолах. Выделены следующие типы вентиляции.

1. *Нормовентиляция*: нормальная вентиляция, при которой парциальное давление CO_2 в альвеолах поддерживается на уровне около 40 мм рт. ст. (5,3 кПа).
2. *Гипервентиляция*: усиленная вентиляция, превышающая метаболические потребности организма ($P_{a_{CO_2}} < 40$ мм рт. ст.).
3. *Гиповентиляция*: пониженная вентиляция относительно метаболических потребностей организма ($P_{a_{CO_2}} > 40$ мм рт. ст.).
4. *Повышенная вентиляция*: любое увеличение альвеолярной вентиляции по сравнению с уровнем покоя (например, при мышечной работе) независимо от парциального давления газов в альвеолах.
5. *Эупноэ*: нормальная вентиляция в покое, сопровождающаяся субъективным чувством комфорта.

6. *Гипернноэ*: увеличение глубины дыхания независимо от того, повышена ли при этом частота дыхательных движеиий или нет.
7. *Тахипноэ*: увеличение частоты дыхания.
8. *Брадипноэ*: снижение частоты дыхания.
9. *Апноэ*: остановка дыхания, обусловленная главным образом отсутствием физиологической стимуляции дыхательного центра (уменьшение напряжения CO_2 в артериальной крови).
10. *Диспноэ* (одышка): неприятное субъективное ощущение недостаточности дыхания или затрудненности дыхания.
11. *Ортопноэ*: выраженная одышка, связанная с застоем крови в легочных капиллярах в результате недостаточности левого сердца. В горизонтальном положении это состояние усугубляется, поэтому таким больным тяжело лежать.
12. *Асфиксия*: остановка или угнетение дыхания, связанные главным образом с параличом дыхательных центров. Газообмен при этом резко нарушен (наблюдается гипоксия и гиперкапния).

Диффузия дыхательных газов

Закономерности газообмена в легких. Парциальное давление кислорода в альвеолах (100 мм рт. ст.) значительно выше, чем напряжение O_2[1] в венозной крови, поступающей в капилляры легких (40 мм рт. ст.). Градиент парциального давления CO_2 имеет противоположное направление (46 мм рт. ст. в начале легочных капилляров, 40 мм рт. ст. в альвеолах). Эти градиенты давлений служат движущей силой диффузии O_2 и CO_2, т. е. газообмена в легких. Согласно первому **закону диффузии Фика**, диффузионный поток M (количество вещества, проходящее через некий слой площадью A и толщиной h за единицу времени) прямо пропорционален эффективному *градиенту концентрации вещества* ΔC:

$$\dot{M} = D \frac{A}{h} \Delta C. \qquad (25)$$

Коэффициент диффузии D зависит от свойств диффузионной среды, природы диффундирующего вещества и температуры. В случае если речь идет о диффузии растворенного газа через слой жидкости, вместо концентрации C этого газа можно подставить его парциальное давление P, так как две эти величины пропорциональны друг другу (с. 587):

$$\dot{M} = K \frac{A}{h} \Delta P. \qquad (26)$$

Коэффициент K называют **коэффициентом диффузии Крога** или **диффузионной проводимостью** [45, 46]. Он отличается от коэффициента D как численным значением, так и размерностью. При диффузии в легких K_{CO_2} в 23 раза больше, чем K_{O_2}; иными словами, при прочих равных условиях CO_2 диффундирует через определенный слой среды в 23 раза быстрее, чем O_2. Именно поэтому обмен CO_2 в легких происходит достаточно полно, несмотря на небольшой градиент парциального давления этого газа.

В соответствии с уравнением (26), для того чтобы обмен путем диффузии был достаточно эффективным, обменная поверхность A должна быть большой, а диффузионное расстояние h – маленьким. Диффузионный барьер в легких полностью отвечает обоим этим условиям. Общая поверхность альвеол по подсчетам составляет около 80 $м^2$, а диффузионное расстояние – порядка нескольких микрометров (рис. 21.22).

Как видно из рис. 21.22, наибольшее диффузионное расстояние (т. е. наиболее существенный диффузионный барьер) приходится на внутреннюю среду эритроцита. Однако диффузия кислорода как газа в эритроците дополняется другими транспортными процессами. Как только молекула O_2 поступает в эритроцит, она соединяется с гемоглобином (Hb), переводя его в форму оксигемоглобина (HbO_2; с. 605). В дальнейшем молекулы HbO_2 диффунцируют к центру эритроцита (так называемая облегченная диффузия), ускоряя тем самым перенос O_2.

Молекулы CO_2 диффундируют по тому же пути, но в обратном направлении (от эритроцита к альвеолярному пространству). Однако диффузия становится возможной лишь после высвобождения CO_2 из тех соединений, в которых он химически связан (с. 615).

Диффузионная способность легких. Время, в течение которого возможна диффузия при прохождении эритроцита через легочные капилляры, относительно невелико – около 0,3 с [46]. Однако этого **времени контакта** вполне достаточно, чтобы напряжения дыхательных газов в крови и в альвеолах практически сравнялись. Динамика диффузии кислорода представлена на рис. 21.23. Видно, что величина напряжения O_2 в капиллярной крови вначале быстро, а затем все медленнее приближается к его величине в альвеолах. Подобный характер изменений напряжения кислорода во времени вытекает из закона диффузии Фика. В начальном отрезке капилляра градиент парциального давления O_2 между альвеолярным пространством и кровью велик, затем по мере прохождения эритроцита через капилляр он становится все меньше, поэтому скорость диффузии постепенно снижается. Напряжение кислорода в крови, поступающей к легким, составляет 40 мм рт. ст., а в оттекающей крови – 100 мм рт. ст. Аналогичным образом величина напряжения CO_2 в крови постепенно дости-

[1] Парциальное давление газа в жидкости часто называют напряжением; в дальнейшем мы будем использовать именно этот термин. – *Прим. перев.*

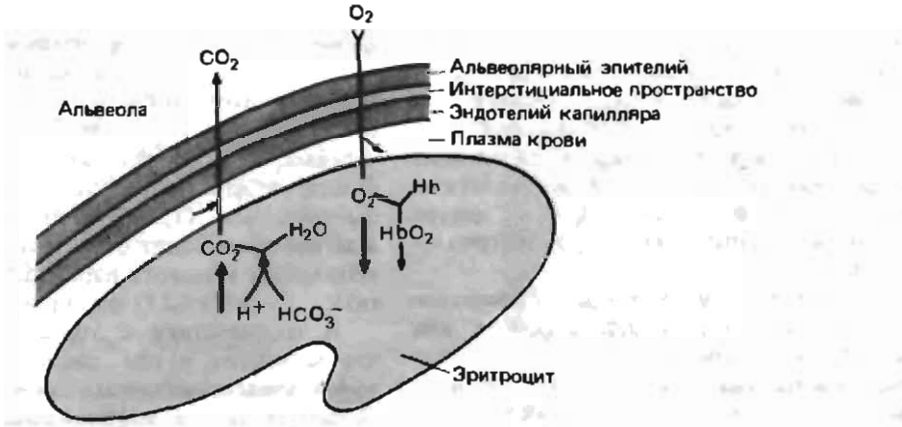


Рис. 21.22. Пути транспорта дыхательных газов в процессе легочного газообмена

гает его величины в альвеолярном пространстве: в начале легочных капилляров напряжение составляет 46 мм рт. ст., а по мере диффузии этого газа снижается до 40 мм рт. ст. Таким образом, можно считать, что *в легких здорового человека парциальные давления дыхательных газов в крови становятся практически равными таковым в альвеолах.*

Исходя из закона диффузии Фика [уравнение (26)], можно получить показатель, характеризующий способность легких в целом к осуществлению диффузии. Расчет этого показателя основан на том, что общее количество кислорода, диффундирующее в кровь, должно быть равно количеству поглощенного кислорода $\dot{V}_{O_2}$. Значения K, A и h для конкретного человека определить невозможно, поэтому их объединяют в особый коэффициент $D_л$, равный K·A/h. Таким образом,

$$\dot{V}_{O_2} = D_л \cdot \overline{\Delta P}_{O_2}, \quad D_л = \frac{\dot{V}_{O_2}}{\overline{\Delta P}_{O_2}}. \qquad (27)$$

Коэффициент $D_л$ называется **диффузионной способностью** легких для кислорода. Величина $\overline{\Delta P}_{O_2}$ в уравнении (27) – это средний градиент парциального давления O_2 между альвеолярным пространством и кровью легочных капилляров. Эту усредненную величину используют потому, что напряжение O_2 по мере прохождения крови через капилляры легких понижается (рис. 21.23).

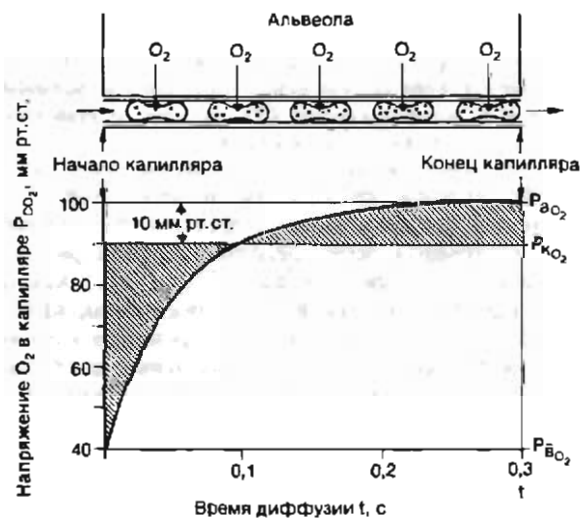


Рис. 21.23. Увеличение напряжения O_2 в эритроцитах во время прохождения их через легочные капилляры. *Вверху* – поглощение O_2 эритроцитами (кислород изображен красными точками); *внизу* – кривая зависимости напряжения O_2 в капилляре $P_{кO2}$ от времени диффузии t. $P_{a_{O_2}}$ – парциальное давление O_2 в альвеолах, $P_{в_{O_2}}$ – среднее значение напряжения O_2 в венозной крови; $P_{к_{O_2}}$ – среднее для всего времени диффузии значение напряжения O_2 в капилляре; t – время диффузионного контакта

Для того чтобы вычислить диффузионную способность легких для O_2, необходимо измерить поглощение кислорода ($\dot{V}_{O_2}$) и средний градиент парциального давления кислорода ($\overline{\Delta P}_{O_2}$). Значение $\dot{V}_{O_2}$ можно достаточно просто определить при помощи спирометра открытого или закрытого типа, тогда как для измерения $\overline{\Delta P}_{O_2}$ необходимо сложное оборудование [15, 46].

У здорового взрослого человека в покое поглощение кислорода $\dot{V}_{O_2}$ равно примерно 300 мл/мин, а средний градиент парциального давления кислорода $\overline{\Delta P}_{O_2}$ составляет около 10 мм рт. ст. (1,33 кПа). Таким образом, в соответствии с уравнением (27) *диффузионная способность легких для кислорода $D_л$ в норме равна 30 мл·мин$^{-1}$·мм рт. ст. (230 мл·мин$^{-1}$·кПа$^{-1}$).* В патологических условиях $D_л$ может существенно снижаться, что указывает на затруднение диффузии в легких. Это может быть связано либо с уменьшением обменной площади A, либо с увеличением диффузионного расстояния h. По одному только показателю $D_л$ нельзя судить

о том, насколько величина напряжения O_2 в крови приближается к его величине в альвеолах. Диффузионную способность легких, как и альвеолярную вентиляцию, следует рассматривать в отношении к легочной перфузии $\dot{Q}$. *Главным показателем эффективности газообмена в альвеолах служит величина отношения* $D_л/\dot{Q}$ [18, 46]. Снижение этой величины указывает на **нарушение диффузии.**

21.5. Легочная перфузия и оксигенация крови в легких

Легочная перфузия

Сосудистое сопротивление. Величина легочного кровотока (перфузии) в покое составляет 5–6 л/мин, а движущей силой для него служит разница средних давлений всего около 8 мм рт. ст. (1 кПа) между легочной артерией и левым предсердием. Следовательно, *сопротивление легочных сосудов* по сравнению с общим периферическим *чрезвычайно мало* (с. 545). При тяжелой физической работе легочный кровоток увеличивается в четыре раза, а давление в легочной артерии – всего в два раза. Таким образом, с повышением скорости кровотока снижается сопротивление легочных сосудов.

Это уменьшение сосудистого сопротивления происходит пассивно в результате *расширения легочных сосудов и раскрытия резервных капилляров*. В покое кровь протекает примерно лишь через 50% всех легочных капилляров, а по мере возрастания нагрузки доля перфузируемых капилляров возрастает. Параллельно увеличивается и площадь газообменной поверхности (т. е. диффузионной способности легких; с. 589), и благодаря этому достигается соответствие поглощения O_2 и выделения CO_2 метаболическим потребностям организма.

На сопротивление легочных сосудов кровотоку в известной мере влияют дыхательные экскурсии грудной клетки. При вдохе артерии и вены расширяются, что связано с увеличением степени растяжения эластических волокон, крепящихся к их наружным стенкам. Однако одновременно повышается сопротивление капилляров, так как они растягиваются в длину и, следовательно, сужаются. Поскольку эффект повышения капиллярного сопротивления преобладает, сопротивление легочных сосудов в целом по мере расширения легких возрастает [32].

Местные различия в легочном кровотоке. Легочный кровоток отличается выраженной *региональной неравномерностью*, степень которой зависит в основном от положения тела. При его вертикальном положении основания легких снабжаются кровью значительно лучше, чем верхушки. Это связано с разницей в гидростатическом давлении: верхушки легких располагаются на 30 см выше оснований, и вследствие этого между сосудами этих отделов создается перепад гидростатического давления примерно 23 мм рт. ст. (3 кПа). Это означает, что артериальное давление в верхних отделах легких ниже, чем альвеолярное, поэтому капилляры здесь почти спавшиеся. В нижних же отделах капилляры более расширены, так как внутрисосудистое давление больше альвеолярного. Вследствие таких местных различий в сосудистом сопротивлении *кровоток в пересчете на единицу объема легких почти линейно снижается в направлении от основания легких к их верхушкам* [31, 32]. При физической нагрузке и при горизонтальном положении тела легочный кровоток более равномерен.

Гипоксическая вазоконстрикция. Еще один фактор, влияющий на местный кровоток в легких, – это состав газовой смеси в альвеолах того или иного отдела. Так, снижение парциального давления O_2 в альвеолах приводит к сужению артериол и, следовательно, к уменьшению кровотока (**феномен Эйлера–Лилиестранда**). В результате такого повышения сосудистого сопротивления, вызванного гипоксией, количество крови, протекающей через плохо вентилируемые участки легких, снижается, и кровоток перераспределяется в пользу хорошо вентилируемых отделов. Тем самым местная перфузия $\dot{Q}$ в известной мере приспосабливается к местной альвеолярной вентиляции $\dot{V}_a$. Однако этот механизм не может предупредить возникновение местных неравномерностей соотношения $\dot{V}_a/\dot{Q}$, в частности в патологических условиях.

Венозно-артериальные шунты. Большая часть выбрасываемой правым сердцем крови имеет диффузионный контакт с поверхностью альвеол, однако небольшой объем этой крови не участвует в газообмене. Эта часть крови смешивается с оксигенированной кровью перед тем, как попадает в системное кровообращение (так называемый шунтовой кровоток). Существуют естественные анатомические шунты – малые сердечные *вены Тебезия*, открывающиеся в левый желудочек, и бронхиальные вены. Сосуды перфузируемых, но не вентилируемых альвеол представляют собой функциональные шунты. По любым из этих шунтов кровь из системных вен поступает в артерии большого круга, минуя участки, в которых происходит газообмен, поэтому состав ее не изменяется. Несмотря на то что у здорового человека на долю такого шунтового кровотока приходится всего около 2% общего сердечного выброса, напряжение O_2 в артериях после перемешивания с этой кровью снижается на 5–10 мм рт. ст. по сравнению со средним напряжением O_2 в конечных отделах капилляров легких. При врожденных пороках сердца (например, *незаращении межжелудочковой перегородки*) или сосудов (например, *незаращении артериального протока*) через шунты сбрасывается значительно больший объем крови, что приводит к *гипоксии* (пониженное напряжение O_2) и *гиперкапнии* (повышенное содержание CO_2).

Факторы, влияющие на газообмен. Основные факторы, от которых зависят насыщение крови

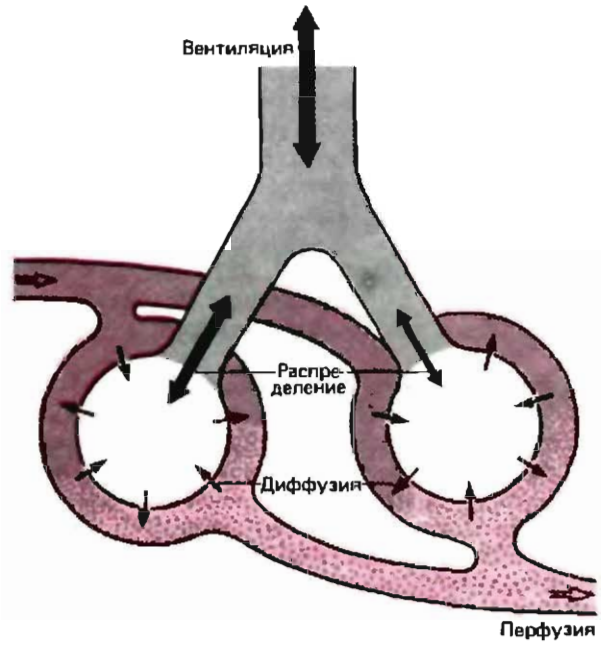


Рис. 21.24. Схема действия факторов, влияющих на газообмен в легких [8]

в легких кислородом и удаление из нее углекислого газа,–это *альвеолярная вентиляция* $\dot{V}_a$, *перфузия легких* $\dot{Q}$ и *диффузионная способность легких* $D_л$ (рис. 21.24). Мы убедились в том, что эффективность дыхания определяется не столько этими тремя факторами как таковыми, сколько их соотношениями, в частности $\dot{V}_a/\dot{Q}$ и $D_л/\dot{Q}$ (с. 588, 591) [31, 46]. Еще один фактор, влияющий на газообмен,–это *местная неравномерность* вентиляции, перфузии и диффузии в различных отделах легких [12, 18, 46]. Вследствие этой *неравномерности* газообмен происходит менее эффективно: напряжение O_2 в крови артерий большого круга снижается, а напряжение CO_2 слегка повышается.

Неравномерность вентиляционно-перфузионного соотношения. Неравномерное распределение соотношения $\dot{V}_a/\dot{Q}$ в различных отделах легких имеет особое значение как при нормальной, так и при патологической физиологии. Для того чтобы оценить это распределение, были разработаны различные методики. *Региональное распределение альвеолярной вентиляции* исследуют с помощью радиоактивного газа (например, ^{133}Xe), добавляя его во вдыхаемый испытуемым воздух, а затем измеряя радиоактивность над разными участками грудной клетки. Таким же образом изучают и *распределение перфузии*: вводят внутривенно раствор, содержащий радиоактивный газ; при прохождении крови через легкие этот газ диффундирует в альвеолы; об объеме локальной перфузии легких судят по величине радиоактивности над разными участками грудной клетки. В сочетании оба этих метода позволяют количественно оценивать региональное распределение $\dot{V}_a/\dot{Q}$ [31, 32].

На рис. 21.25 приведены результаты подобного исследования у здорового человека при горизонтальном положении тела. Вверху изображены точки, в которых производили измерения. Кривая внизу дает значения P_{O_2} (по оси абсцисс) и P_{CO_2} (по оси ординат) в альвеолах для различных значений $\dot{V}_a/\dot{Q}$, т. е. величины парциального давления дыхательных газов, которые определяются условиями газообмена в различных участках легких. В области верхушек легких $\dot{V}_a/\dot{Q}$ составляет 3,0; парциальные давления дыхательных газов при этом равны: $P_{O_2} = 131$ мм рт. ст., $P_{CO_2} = 29$ мм рт. ст. В области же оснований легких $\dot{V}_a/\dot{Q} = 0{,}65$; в этом случае $P_{O_2} = 89$ мм рт. ст. и $P_{CO_2} = 42$ мм рт. ст. В других участках легких имеются соответствующие промежуточные значения. Эти местные различия в вентиляционно-перфузионном соотношении обусловлены главным образом неравномерным распределением легочного кровотока; альвеолярная вентиляция также увеличивается в направлении от верхушек легких к основаниям, но значительно меньше, чем перфузия (с. 591).

На рис. 21.26 изображены физиологические последствия неравномерности соотношения вентиляции и перфузии в легких. Для простоты альвеолярное пространство представлено лишь двумя участками, расположенными один над другим. Указанные величины альвеолярной вентиляции и перфузии относятся к обоим легким. При таких значениях

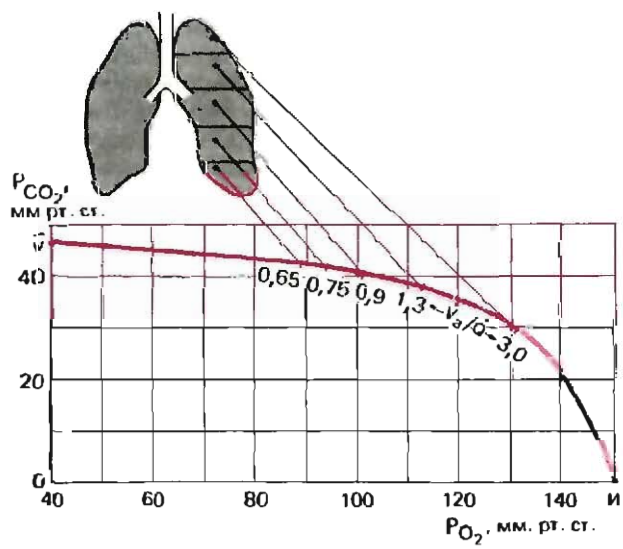


Рис. 21.25. Местные различия в вентиляционно-перфузионном соотношении $\dot{V}_a/\dot{Q}$ (по [31] с изменениями). Красная кривая: значения P_{O_2} (по оси абсцисс) и P_{CO_2} (по оси ординат) для разных величин $\dot{V}_a/\dot{Q}$ в различных участках легких. И – парциальное давление во вдыхаемом воздухе; $\bar{v}$ – парциальное давление в смешанной венозной крови

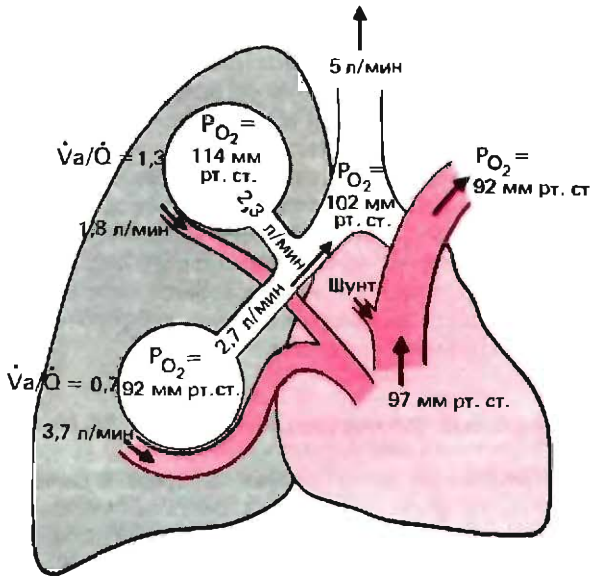


Рис. 21.26. Влияние региональной неравномерности вентиляции и перфузии на газообменную функцию легких в целом. Для простоты приведены лишь два участка с различными уровнями вентиляции и перфузии; допускается, что аналогичные условия создаются в обоих легких. Вследствие региональной неравномерности и наличия венозно-артериальных шунтов разница в P_{O_2} между альвеолярным воздухом и артериальной кровью составляет 10 мм рт. ст.

этих показателей в верхнем участке альвеолярное P_{O_2} должно составлять 114 мм рт. ст., а в нижнем – 92 мм. рт. ст. С учетом распределения альвеолярной вентиляции среднее альвеолярное P_{O_2} = 102 мм рт. ст. Когда же происходит смешивание крови, оттекающей от того и другого участков и поразному насыщенной кислородом, P_{O_2} в ней становится равным 97 мм рт. ст. Это означает, что в нижнем участке (более близком к основаниям) преобладает перфузия. За счет шунтового кровотока (с. 591) P_{O_2} дополнительно снижается на 5 мм рт. ст., и в результате в артериальной крови становится равным 92 мм рт. ст. Таким образом, хотя во всех участках легких P_{O_2} в капиллярах полностью уравновешено с P_{O_2} в альвеолах, среднее *артериальное P_{O_2} на 10 мм рт. ст. меньше среднего альвеолярного P_{O_2} из-за функциональной неравномерности $\dot{V}_a/\dot{Q}$ и венозно-артериальных шунтов*. По тем же причинам P_{CO_2} в артериальной крови выше, чем в альвеолах, однако эта разница очень невелика и ее можно не учитывать.

Средние значения напряжений газов в артериальной крови. *Конечный эффект внешнего дыхания отражает величины напряжения O_2 и CO_2 в крови системных артерий.* По этим двум показателям можно судить о функции легких в целом. В связи с этим важно установить «норму» для этих показателей; однако они, как и многие другие биологические параметры, колеблются в довольно широких пределах. Кроме того, напряжения дыхательных газов в крови претерпевают *характерные возрастные изменения*. Напряжение O_2 в артериальной крови у здоровых молодых людей в среднем составляет около 95 мм рт. ст. (12,6 кПа); к 40 годам оно снижается примерно до 80 мм рт. ст. (10,6 кПа), а к 70 годам – приблизительно до 70 мм рт. ст. (9,3 кПа) [39]. Возможно, эти изменения связаны с тем, что с возрастом увеличивается неравномерность функционирования различных участков легких. Напряжение CO_2 в артериальной крови, равное у молодых людей примерно 40 мм рт. ст. (5,3 кПа), с возрастом изменяется незначительно.

Измерение напряжения и содержания газов в артериальной крови [35, 50]. **Напряжение кислорода** чаще всего измеряют *полярографически* (рис. 21.27, *А*). При этом

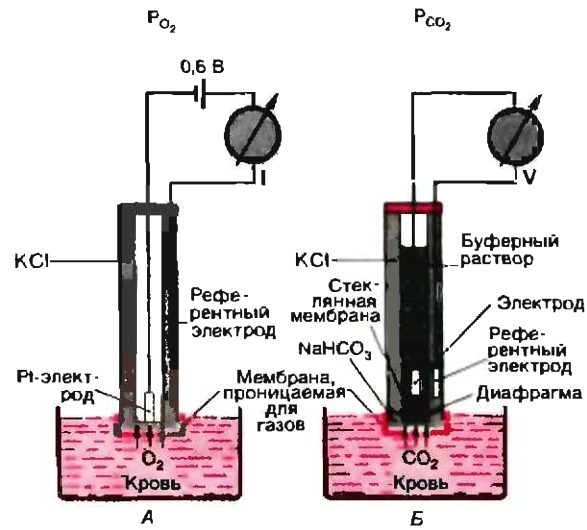


Рис. 21.27. Упрощенная схема прибора для измерения P_{O_2} и P_{CO_2} в крови. *А*. Измерение P_{O_2}. В замкнутой цепи, включающей платиновый электрод и электрод сравнения, создается напряжение 0,6 В; электроды отделены от крови мембраной, проницаемой для газов (изображена красным). Молекулы O_2 диффундируют через эту мембрану, и кислород восстанавливается на поверхности платинового электрода: в результате возникает электрический ток I, величина которого пропорциональна напряжению O_2 в крови. *Б*. Измерение P_{CO_2}; между двумя поверхностями стеклянной мембраны, проницаемой для ионов H^+, создается напряжение, величина которого пропорциональна pH. Это напряжение измеряется при помощи гальванометра; вся система отделена от крови мембраной, проницаемой для газов (изображена красным); через эту мембрану диффундируют молекулы CO_2, и в результате pH раствора, окружающего стеклянную мембрану, изменяется. Таким образом, величина напряжения в цепи пропорциональна P_{CO_2} в крови

используются два электрода – измеряющий (из платины или золота) и электрод сравнения. Оба их погружают в раствор электролита и поляризуют от источника напряжения (поляризующее напряжение = 0,6 В). При контакте с поверхностью благородного металла молекулы O_2 восстанавливаются. В результате в замкнутой электрической цепи возникает ток, который можно измерить при помощи амперметра: величина этого тока при определенном значении приложенного напряжения прямо пропорциональна числу молекул O_2, диффундирующих к поверхности электрода, т. е. напряжению O_2 в растворе. Обычно раствор электролита, в который погружены электроды, отделен от исследуемой крови мембраной, проницаемой для кислорода. Измерительную аппаратуру можно сделать настолько миниатюрной, что для анализа напряжения O_2 в артериальной крови потребуется всего несколько капель крови. Кровь при этом обычно берут из мочки уха, предварительно добившись того, чтобы кровоток в ней был максимальным. Необходимо, чтобы кровь не контактировала с воздухом при переносе ее в измерительную ячейку [44].

Напряжение CO_2 также можно измерять в очень небольших порциях артериальной крови (рис. 21.27, *Б*). В данном случае применяют электрод, который служит для *измерения pH* (с. 617). Как и при определении напряжения кислорода, между жидкостью, окружающей электрод, и кровью помещают мембрану, проницаемую для газов, но не для ионов. Вследствие этого на pH раствора электролита ($NaHCO_3$) могут влиять только изменения напряжения CO_2 в крови, и об этом напряжении можно судить по показаниям амперметра после его соответствующей калибровки. Измерять напряжение CO_2 в небольшом количестве крови можно также при помощи *метода Аструпа* (с. 623).

Если требуется измерить не напряжение, а **содержание газов в крови**, используют методы, при которых сначала полностью извлекают газы из крови, а затем измеряют их давление или объем. Чаще всего для этого используют *манометрический аппарат Ван-Слайка* (см. [3]). При работе с первыми образцами таких приборов требовались значительные количества крови (0,5–2 мл), которые можно было получить лишь путем пункции артерии. В дальнейшем эта методика была усовершенствована, и теперь она позволяет измерять содержание O_2 и CO_2 в небольшом объеме крови.

21.6. Центральный генез дыхательного ритма и регуляция дыхания

Дыхательные движения грудной клетки и диафрагмы управляются ритмической активностью особых нейронов в ЦНС. Ритмичные разряды этих нейронов осуществляются автоматически (**ритмогенез**), но в то же время их активность постоянно подстраивается к изменяющимся потребностям организма: под влиянием информации, поступающей от периферических рецепторов и центральных структур, она модулируется таким образом, что изменяются глубина и частота дыхания.

Главная цель *регуляции дыхания* состоит в том, чтобы *легочная вентиляция соответствовала метаболическим потребностям организма*. Так, при физической нагрузке требуется больше кислорода, и соответственно должен возрасти объем дыхания. Кроме того, при осуществлении некоторых рефлексов (например, глотательного, кашлевого, чихательного), а также определенных видов деятельности (речи, смеха, пения и т. д.) характер дыхания должен изменяться. Для оптимального приспособления дыхания ко всем этим условиям необходимы сложные регуляторные механизмы с многочисленными сенсорными каналами.

Центральный ритмогенез

Расположение дыхательных центров. В течение длительного периода времени считали, что дыхательный центр расположен в продолговатом мозгу. При этом исследователи исходили из предположения, что за генерацию импульсов, запускающих дыхательные движения, отвечает небольшая, четко очерченная ядерная область («жизненный центр»). Однако в дальнейшем эти представления об отдельном «дыхательном центре» не подтвердились: было показано, что ритмичное чередование вдоха и выдоха обусловлено взаимодействием различных групп нервных клеток ствола мозга. Важные данные были получены в опытах на животных (собаках, кошках, кроликах и т. д.), у которых производили перерезку нервных структур и вели запись активности нейронов [11, 20].

Первые, весьма приблизительные данные о локализации структур, отвечающих за дыхание, были получены в классических **опытах с перерезкой** ствола мозга на различных уровнях. При нанесении перерезки *выше моста* самопроизвольное дыхание сохраняется, а *отделение продолговатого мозга от спинного* приводит к полной остановке дыхания. Соответствующим образом нанесенные перерезки в области между этими двумя уровнями, т. е. в районе моста и продолговатого мозга, приводят к изменению характера дыхания. Примером такого измененного типа дыхания является *апнейзис* – длительная задержка на высоте вдоха, периодически прерываемая короткими выдохами. При перерезках на другом уровне может возникнуть *гаспинг* – длительная задержка дыхания на выдохе с редкими короткими вдохами.

Основной вклад в изучение центральных механизмов генеза дыхательного ритма в последние годы вносят **эксперименты по регистрации активности нейронов**, когда в ствол мозга вводят внутриклеточные или внеклеточные микроэлектроды, регистрируют активность отдельных нейронов и сопоставляют ее с одновременной записью дыхательных движений. Исследуя таким образом те отделы ЦНС, которым приписывается определенная роль в организации дыхания, можно обнаружить группы клеток, активность которых соответствует дыхательному ритму.

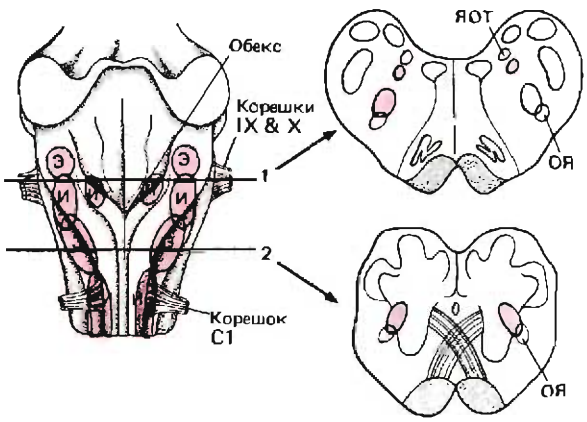


Рис. 21.28. Расположение инспираторных (И) и экспираторных (Э) нейронов в продолговатом мозгу кошки. *Слева* – дорсальная поверхность; *справа* – два поперечных среза, на которых изображены область сосредоточения дыхательных нейронов (красным) и положения ядра одиночного тракта (ЯОТ) и обоюдного ядра (ОЯ). IX & X – корешки языкоглоточного и блуждающего нервов; C1 – корешок первого шейного спинномозгового нерва

Данные экспериментов с регистрацией активности нервных клеток позволили выделить два типа *дыхательных нейронов* [11, 41]. К одному из них принадлежат нейроны, возбуждающиеся преимущественно в фазе вдоха (*инспираторные нейроны*), к другому – нейроны, разряжающиеся в фазе выдоха (*экспираторные нейроны*) (рис. 21.28). Скопления инспираторных нейронов (И) образуют дорсальную группу поблизости от *ядра одиночного тракта* (ОТ) и вентральную группу вблизи *обоюдного ядра* (ОЯ) и *в шейных сегментах C1-2*. Экспираторные нейроны (Э) располагаются около *обоюдного ядра* между обеими зонами инспираторных клеток, а также ростральнее в области *заднего ядра лицевого нерва*.

Фазы базового дыхательного ритма. Для того чтобы понять нейронные процессы, лежащие в основе дыхания, важно учитывать, что дыхательный цикл, задаваемый центральными нервными структурами, состоит не из двух, а из трех фаз [41]. Первая из них – это **инспирация**. По ее окончании силы растяжения легких настолько велики, что им вначале необходимо противодействовать; в результате выдох осуществляется сравнительно медленно. Это – фаза **постинспирации**, во время которой инспираторные мышцы остаются на некоторое время сокращенными, а затем постепенно расслабляются. Вследствие этого объем воздуха, поступивший при вдохе, на какое-то время задерживается, а потом пассивно выдыхается. Наконец, последняя фаза дыхательного цикла – это **активная экспирация**, при которой сокращаются экспираторные мышцы.

Типы дыхательных нейронов. В экспериментах с регистрацией электрической активности были выделены *6 типов дыхательных нейронов*, для каждого из которых характерен свой рисунок разрядов. Некоторые из них возбуждаются при инспирации, причем частота импульсации может возрастать либо снижаться, другие – в фазе постинспирации, третьи – во время экспирации. На рис. 21.29 изображены *возбуждающие* (красный цвет) и *тормозные* (серый цвет) постсинаптические потенциалы всех этих типов нейронов. Для сопоставления представлен рисунок активности диафрагмального нерва. Высота каждой красной зоны (суммарной величины возбуждающих потенциалов) соответствует величине импульсации.

Выделены следующие типы дыхательных нейронов [41]:

Э: *поздние экспираторные нейроны* (частота импульсации возрастает в фазу экспирации);

ПТ-И: *постинспираторные нейроны* (частота им-

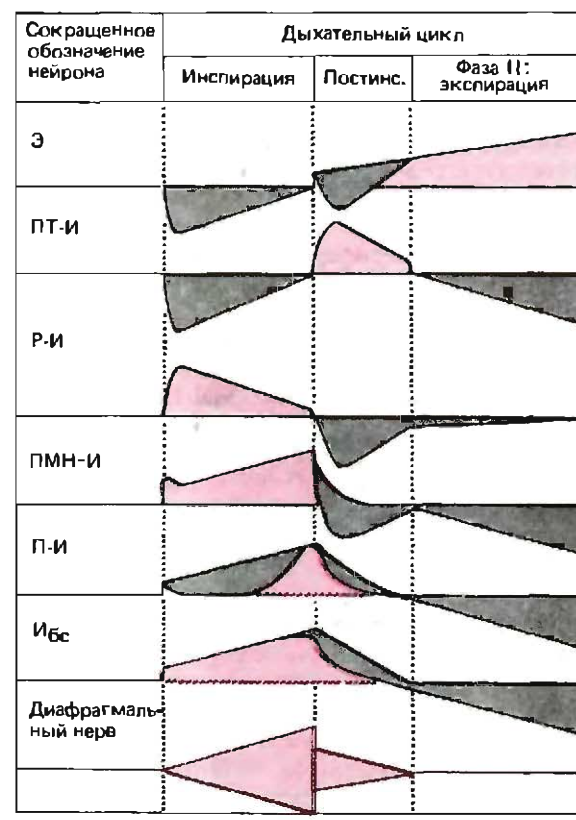


Рис. 21.29. Постсинаптическая активность различных дыхательных нейронов [41]. Возбуждающие потенциалы изображены красным, тормозные – серым. Внизу приведена одновременная запись активности в диафрагмальном нерве. Постинс. – фаза медленного расслабления дыхательной мускулатуры в начале выдоха. Фаза II – активация экспираторных мышц

пульсации быстро возрастает, а затем медленно снижается в фазе постинспирации);

Р-И: *ранние инспираторные нейроны* (частота импульсации быстро возрастает, а затем медленно снижается в фазе инспирации);

ПМН-И: Полные инспираторные нейроны с медленно нарастающей импульсацией (частота импульсации медленно нарастает в фазе инспирации);

П-И: *поздние инспираторные нейроны* (выдают короткую вспышку импульсации в конце фазы инспирации);

$И_{бс}$: *бульбоспинальные инспираторные нейроны* (частота импульсации нарастает в фазе инспирации и снижается в фазе постинспирации).

Связи дыхательных нейронов. Ритмические сокращения дыхательной мускулатуры обусловлены сложными взаимодействиями между дыхательными нейронами. Характер распределения разрядов нейронов разных типов позволяет сделать некоторые предположения относительно их взаимосвязей, и на основании этих предположений высказаны некоторые гипотезы о механизме дыхательного ритма. Одну из таких гипотез [41] иллюстрирует схема соединения нейронов на рис. 21.30 (красные стрелки соответствуют возбуждающим, а серые – тормозным влияниям).

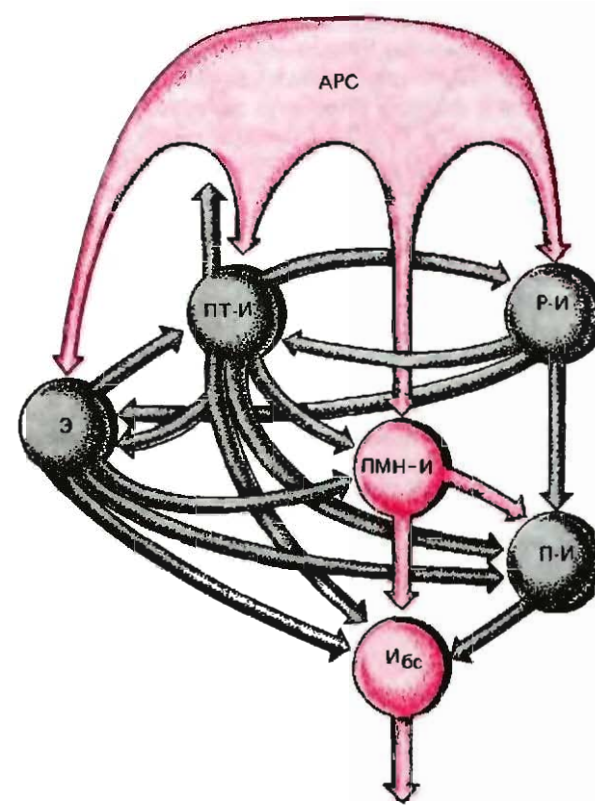


Рис. 21.30. Гипотетическая схема связей между дыхательными нейронами (сокращения см. в тексте) в продолговатом мозгу [41]. Стрелками изображены аксональные проекции (красные стрелки – возбуждающие связи, серые стрелки – тормозные) к каждому типу нейронов. Нейронная сеть в целом активируется ретикулярной формацией (АРС); бульбоспинальные нейроны ($И_{бс}$) передают команды на мотонейроны инспираторных мышц

В соответствии с этой схемой афферентная импульсация от периферических рецепторов и высших центральных структур приводит к тонической активации *ретикулярной формации* (АРС). Под влиянием тонических возбуждений от АРС разряжаются полные инспираторные нейроны с медленно нарастающей импульсацией (ПМН-И) и через *бульбоспинальные инспираторные нейроны* ($И_{бс}$) передают импульсацию на мотонейроны инспираторных мышц. Почти до самого окончания фазы инспирации *поздние инспираторные нейроны* (П-И) заторможены *ранними инспираторными* (Р-И) нейронами. Прекращение этого торможения приводит к запуску следующей фазы дыхательного цикла, при которой возбуждаются *постинспираторные нейроны* (ПТ-И), оказывающие тормозное влияние на все остальные клетки. При этом дыхательный цикл как бы временно прерывается. Наконец, возникает разряд *поздних экспираторных нейронов* (Э), что приводит к активации мотонейронов экспираторных мышц. Когда тормозное влияние Э ослабевает, может начинаться следующий дыхательный цикл.

Влияние механических факторов на дыхание

Рефлекс Геринга–Брейера. Дыхательный ритм, зарождающийся в структурах ЦНС, может изменяться под влиянием периферических стимулов. Так, если раздуть легкие, то *вдох рефлекторно тормозится* и начинается выдох. Напротив, если существенно *уменьшить объем легких*, то произойдет *глубокий вдох*. Это свидетельствует о том, что к дыхательным центрам постоянно поступает импульсация, сигнализирующая о степени растяжения легких, и под влиянием этой импульсации по принципу отрицательной обратной связи запускается соответствующее дыхательное движение. В честь авторов, открывших этот механизм, он носит название *рефлекс Геринга–Брейера*.

Дуга этого рефлекса начинается от **рецепторов растяжения легочной паренхимы**. Подобные рецепторы можно также обнаружить в *трахее*, *бронхах* и *бронхиолах*. Некоторые из этих рецепторов реагируют на степень растяжения легочной ткани пачками импульсов, параметры которых свидетельствуют о слабовыраженной способности к адаптации; другие же рецепторы возбуждаются лишь при

уменьшении или увеличении растяжения. Таким образом, нервная система постоянно получает информацию как о степени растяжения легких, так и об изменениях этого растяжения. *Афферентные волокна от рецепторов растяжения легких идут в составе блуждающего нерва.* При перерезке этого нерва рефлекс Геринга–Брейера исчезает, а дыхание становится более медленным и глубоким. При интактном блуждающем нерве информация от рецепторов растяжения поступает в продолговатый мозг и обрабатывается контурами дыхательных нейронов. Благодаря этому импульсация, идущая к дыхательным мышцам по *двигательным* путям, модифицируется в соответствии со степенью растяжения легких.

Физиологическое значение рефлекса Геринга–Брейера состоит в ограничении дыхательных экскурсий. Благодаря этому ограничению достигается такое соответствие глубины дыхания сиюминутным условиям функционирования организма, при котором работа дыхательной системы совершается более экономично. Кроме того, в экстремальных условиях рефлекс Геринга–Брейера препятствует перерастяжению легких.

Рефлексы с межреберных мышц. К собственной (не требующей влияния внешних факторов) регуляции дыхательных движений относятся также спинальные рефлексы с дыхательных мышц. Эти мышцы, как и любые другие виды поперечнополосатой мускулатуры, содержат *рецепторы растяжения – мышечные веретена.* В случае если либо вдох, либо выдох затруднен, веретена соответствующих мышц возбуждаются и в результате усиливаются сокращения этих мышц (*проприоцептивный рефлекс*). Благодаря этим особенностям межреберной мускулатуры достигается соответствие механических параметров дыхания сопротивлению дыхательной системы. Кроме того, весьма вероятно, что афферентная импульсация от мышечных веретен поступает также к дыхательным центрам. В результате образуется более длинная рефлекторная дуга, обусловливающая изменения деятельности дыхательной мускулатуры.

Влияние химических факторов

Значения pH артериальной крови и напряжения в ней CO_2 и O_2 не только непосредственно зависят от внешнего дыхания, но, в свою очередь, оказывают влияние на вентиляцию легких. Это взаимодействие представляет собой **цепь управления**, действие которой направлено на поддержание постоянства значений трех регулируемых переменных – напряжения CO_2, напряжения O_2 и pH крови. Так *химические механизмы регуляции дыхания участвуют в поддержании гомеостаза и обеспечивают соответствие дыхательной функции метаболическим потребностям организма.*

Влияние CO_2. *Увеличение напряжения CO_2 в артериальной крови (гиперкапния) приводит к по-*

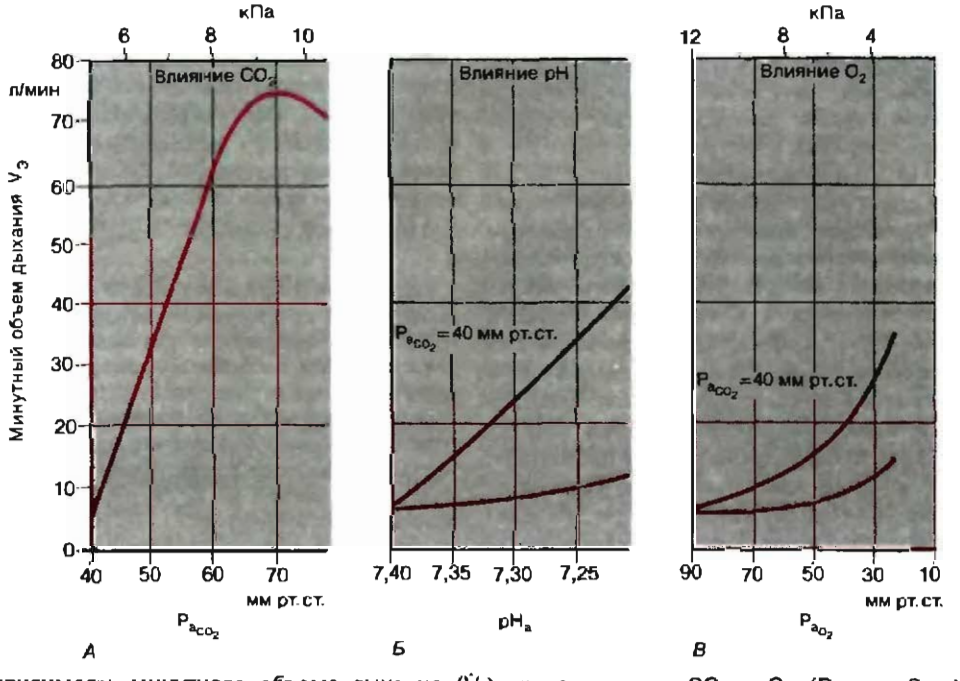


Рис. 21.31. Зависимость минутного объема дыхания ($\dot{V}_э$) от напряжения CO_2 и O_2 ($P_{a_{CO_2}}$ и $P_{a_{O_2}}$) и pH (pH_a) артериальной крови. Красные кривые соответствуют естественным условиям, черные – постоянному напряжению CO_2 в альвеолах ($P_{a_{CO_2}}$) = 40 мм рт. ст.) [23]

вышению минутного объема дыхания. Как правило, при этом возрастают дыхательный объем и частота дыхательных движений.

На рис. 21.31, *А* приведена кривая зависимости вентиляции легких (минутного объема дыхания $\dot{V}_э$) от напряжения CO_2 в артериальной крови $P_{a_{CO_2}}$, или так называемая **кривая чувствительности к CO_2**. При повышении $P_{a_{CO_2}}$ от 40 до 60 мм рт. ст. $\dot{V}_э$ возрастает с 7 примерно до 65 л/мин. Такое увеличение $P_{a_{CO_2}}$ (возникающее, например, при вдыхании газовой смеси с высоким содержанием CO_2) сопровождается субъективным чувством одышки (*диспноэ*). Из рис. 21.31, *А* видно также, что увеличение вентиляции при повышении напряжения CO_2 не беспредельно. При возрастании содержания CO_2 в крови минутный объем дыхания может увеличиваться не более чем до 75 л/мин, т.е. в гораздо меньшей степени, чем при максимальной физической нагрузке (120 л/мин). Если напряжение CO_2 в артериальной крови становится выше 70 мм рт. ст., вентиляция легких снижается. Это связано с тем, что в очень высоких концентрациях CO_2 оказывает тормозящее действие на дыхательные центры.

У некоторых людей после длительного интенсивного дыхания (*гипервентиляции*) наблюдается временная остановка дыхания (*апноэ*). Согласно распространенному мнению, эта остановка обусловлена отсутствием «физиологического стимулятора дыхания» - CO_2, так как во время гипервентиляции CO_2 вымывается и напряжение его в артериальной крови падает. Однако у ряда лиц после гипервентиляции возникает не апноэ, а лишь некоторое уменьшение минутного объема дыхания. Это позволяет предположить, что существует некий центральный механизм, запускающий дыхание даже в отсутствие стимулирующего действия CO_2 [23].

Влияние H^+. *Если происходит снижение pH артериальной крови по сравнению с нормальным уровнем, равным 7,4, вентиляция легких увеличивается*. При возрастании pH выше нормы вентиляция уменьшается, хотя и в несколько меньшей степени. На рис. 21.31, *Б* представлена *зависимость минутного объема дыхания* ($\dot{V}_э$) *от pH артериальной крови* (pH_a). Красная кривая, или кривая чувствительности к pH, отражает реакцию на снижение pH в результате накопления в крови нелетучих кислот, т.е. на метаболический ацидоз (с. 621). При этом уменьшение pH на 0,1 приводит к увеличению вентиляции примерно на 2 л/мин. Такое относительно небольшое увеличение вентиляции обусловлено *взаимодействием между двумя факторами, «стимулирующими дыхание», – pH и напряжением CO_2*. Если бы при сдвигах pH напряжение CO_2 оставалось постоянным, минутный объем дыхания изменялся бы в гораздо большей степени. В качестве примера приведена зависимость минутного объема дыхания от pH при постоянном $P_{a_{CO_2}}$ (40 мм рт. ст.) (черная кривая). Однако в естественных условиях увеличение вентиляции легких, возникающее при снижении pH, приводит к более быстрому удалению CO_2 и в результате к падению P_{CO_2}. Форма кривой зависимости минутного объема дыхания от pH обусловлена тем, что одновременно с усилением стимулирующего эффекта pH (на рисунке – слева направо) снижается стимулирующее влияние CO_2.

Влияние недостатка O_2. *Снижение напряжения O_2 в артериальной крови (гипоксия) сопровождается увеличением вентиляции легких*. Артериальная гипоксия может возникнуть во время пребывания на большой высоте, где атмосферное давление, а вследствие этого и парциальное давление O_2 во вдыхаемом воздухе понижены. Напряжение O_2 в артериальной крови снижается также при легочной патологии.

На рис. 21.31, *В* приведены кривые зависимости *минутного объема дыхания $\dot{V}_э$ от напряжения O_2 в артериальной крови* $P_{a_{O_2}}$ – кривые чувствительности к O_2. Черная кривая относится к условиям постоянного напряжения CO_2 ($P_{a_{CO_2}} = 40$ мм рт. ст.). Таким образом, эта кривая отражает влияние на вентиляцию только напряжения O_2. В естественных же условиях влияние *напряжения O_2 и эффект напряжения CO_2 взаимосвязаны*. При увеличении вентиляции легких, обусловленном недостатком O_2, напряжение CO_2 в артериальной крови падает, и его стимулирующий эффект на дыхание уменьшается. Из кривой, полученной в естественных условиях (красная кривая), видно, что при снижении напряжения O_2 минутный объем дыхания повышается сравнительно незначительно. Практически напряжение O_2 начинает оказывать существенное влияние на вентиляцию легких лишь тогда, когда оно становится ниже 50–60 мм рт. ст., т.е. при значительной гипоксии.

Хотя в норме напряжение O_2 в артериальной крови мало влияет на легочную вентиляцию, его эффект может существенно возрастать при **патологических состояниях**. Он становится особенно заметным в том случае, когда чувствительность дыхательных центров к уровню CO_2 снижена в результате действия *лекарственных препаратов* (при *отравлении барбитуратами*, например, она полностью подавляется). Чувствительность дыхательных регуляторных систем к P_{CO_2} и pH уменьшается также при хронической *гиперкапнии*.

Периферические хеморецепторы. Влияние газов крови и pH на дыхание частично опосредовано периферическими *хеморецепторами*. Некоторые из них сосредоточены **в каротидных тельцах** – параганглиях, расположенных с обеих сторон в области ветвлений общей сонной артерии на наружную и внутреннюю сонные артерии (рис. 21.32). Каждое

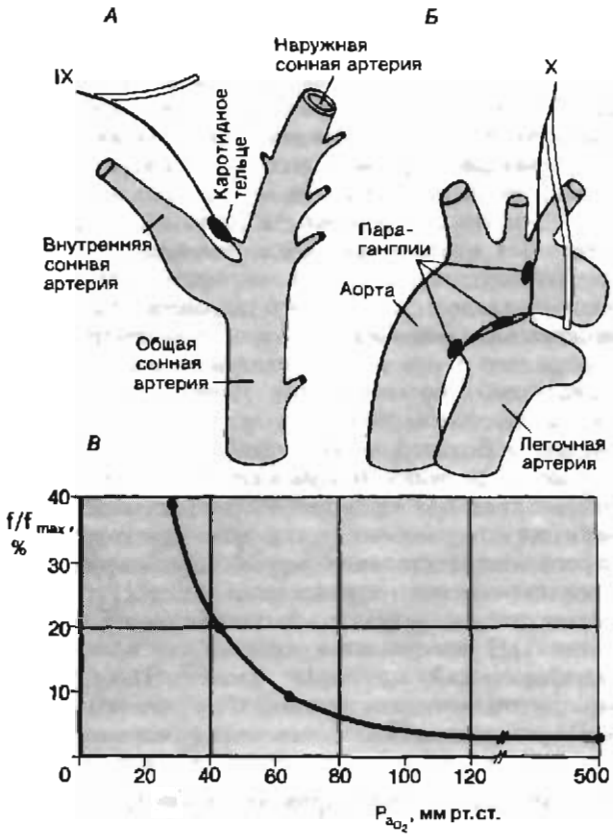


Рис. 21.32. Каротидные (*А*) и аортальные (*Б*) тельца и отходящие от них афферентные волокна. *В*. Зависимость частоты разрядов хеморецептора от напряжения O_2 в артериальной крови. Приведена запись импульсации в синокаротидном нерве при перфузии изолированного каротидного синуса кошки кровью с различным напряжением O_2 ($P_{a_{O_2}}$) при постоянном напряжении CO_2 (33 мм рт. ст.) и pH 7,33. По оси ординат отложена суммарная импульсация в синокаротидном нерве в процентах от максимальной из возможных (f/f_{max}) [35]

каротидное тельце иннервируется ветвью *языкоглоточного нерва*. Хеморецепторы обнаруживаются также **в параганглиях дуги аорты** (иногда их называют *аортальными тельцами*); импульсы от них поступают в ЦНС по афферентным волокнам *блуждающего нерва*. Параганглии кровоснабжаются за счет мелких коллатеральных артерий.

Хеморецепторы, расположенные во всех этих образованиях, *возбуждаются* (т. е. частота импульсации от них возрастает) при снижении напряжения O_2, повышении напряжения CO_2 или уменьшении pH. Это можно показать в опыте на животном, регистрируя изменения активности эфферентных нервных волокон в ответ на сдвиги показателей химического состава крови (рис. 21.32, *В*). В таких опытах артерии, снабжающие параганглии, перфузируются кровью, в которой установлены те или иные уровни P_{O_2}, P_{CO_2} и pH. Роль хеморецепторов в осуществлении регуляторного влияния химических факторов можно изучать также путем денервации этих рецепторов или холодовой блокады их активности.

В подобных экспериментах было показано, что *влияние O_2 опосредовано исключительно периферическими хеморецепторами*. При нормальном напряжении O_2 в артериальной крови в волокнах этих рецепторов регистрируется некоторая фоновая импульсация: при снижении P_{O_2} она повышается, а при его увеличении уменьшается. На активность рецепторов влияют также P_{CO_2} и pH артериальной крови, однако роль этих сигналов в центральной регуляции дыхания относительно ограничена.

Чувствительность центральных структур к химическим факторам. Влияние CO_2 и pH на дыхание опосредованно главным образом их действием на особые *структуры ствола мозга, обладающие хемочувствительностью*. P_{CO_2} и pH артериальной крови оказывают неодинаковый эффект на дыхание (рис. 21.31). Из этого вовсе не следует, что в стволе мозга содержатся хеморецепторные образования двух типов; одни чувствительные к CO_2, а другие – к ионам H^+. Возможно, что все эти образования воспринимают только ионы H^+, а действие CO_2 связано с образованием этих ионов. В этом случае разница в эффектах P_{CO_2} и pH артериальной крови может быть связана *с различиями в сопротивлении транспорту CO_2 и ионов H^+*. Известно, что CO_2 очень быстро диффундирует из крови в ткани мозга, тогда как ионы H^+ с трудом проникают через биологические мембраны. Данные многочисленных экспериментов свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что центральные нервные структуры, участвующие в регуляции дыхания, чувствительны исключительно к ионам H^+ [38, 42].

В настоящее время полагают, что основным химическим фактором, влияющим на дыхание, является **содержание ионов H^+ в межклеточной жидкости** ствола мозга. По-видимому, эта жидкость сходна *со спинномозговой жидкостью* (СМЖ), в связи с чем сдвиги в составе СМЖ также могут оказывать влияние на дыхание. Действительно, в опытах с изменением состава раствора, перфузирующего желудочки мозга, было обнаружено, что вентиляция легких зависит от pH этого раствора. Можно более точно определить локализацию участков, чувствительных к ионам H^+, на поверхности ствола мозга [38, 42]. Как показано на рис. 21.33, *на вентральной поверхности продолговатого мозга обнаружены три таких участка:* они расположены около корешков блуждающего и подъязычного нервов. Нанесение на эти участки кислот сопровождается увеличением вентиляции легких.

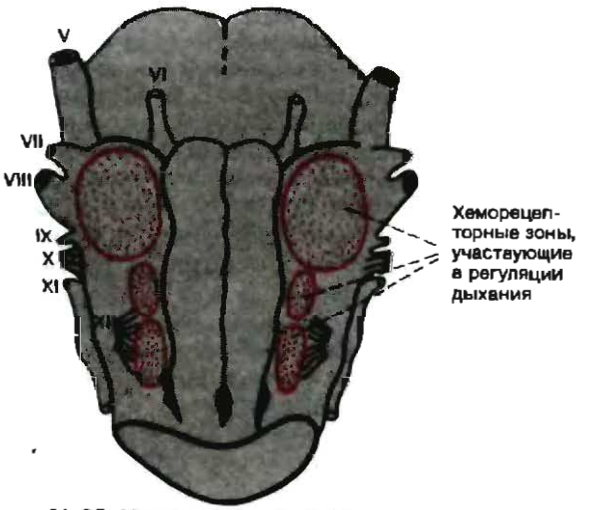


Рис. 21.33. Хеморецепторные зоны, участвующие в регуляции дыхания, на вентральной поверхности продолговатого мозга кошки [38, 42]

Система химической регуляции дыхания. На рис. 21.34 схематично изображена вся регуляторная система, отвечающая за поддержание постоянства уровней дыхательных газов и pH в артериальной крови. **Регулируемые переменные** P_{O_2}, P_{CO_2} и **pH** контролируются периферическими и центральными хемочувствительными структурами. Когда сенсоры регистрируют отклонение какой-либо из этих переменных от заданного значения (уставки, значения, заложенного в регуляторном контуре), они вызывают изменение активности нейронов продолговатого мозга. Это приводит к изменению сократительной активности дыхательных мышц, в результате которого возникшее отклонение корригируется.

Эти три регулируемые переменные влияют на минутный объем дыхания по-разному. В норме **главную роль** играет **парциальное давление CO_2 в артериальной крови**. Однако при утрате чувствительности центральных хеморецепторов (в результате хронических легочных заболеваний, сопровождающихся хронической *гиперкапнией*, или *отравления барбитуратами* и т. д.) основным стимулирующим фактором спонтанного дыхания становится **артериальная гипоксия**, возбуждающая центральный контроллер через периферические хеморецепторы. Если такому больному дать дышать чистым кислородом, то основной стимулятор дыхания устраняется, и больной может погибнуть в результате остановки дыхания. В этих случаях следует давать чистый кислород лишь при искусственном дыхании (или же при наличии «под рукой» аппарата искусственной вентиляции легких). При нарушениях кислотно-щелочного равновесия (с. 621) главной целью системы регуляции дыхания становится коррекция **pH артериальной крови**. Так, в ответ на метаболический ацидоз (снижение pH) возникает гипервентиляция; выделение CO_2 увеличивается, и pH возвращается к нормальному значению.

Влияние других факторов на дыхание

Стимуляция дыхания при физической нагрузке. Работающая мышца потребляет больше кислорода, чем мышца в покое, поэтому процессы доставки к ней O_2, включая дыхание и перенос O_2 кровью, должны протекать более интенсивно. Во время напряженной работы поглощение O_2 может повышаться до 3–4 л/мин (в покое 300 мл/мин). Такое существенное увеличение возможно лишь при значительном возрастании вентиляции легких. Рас-

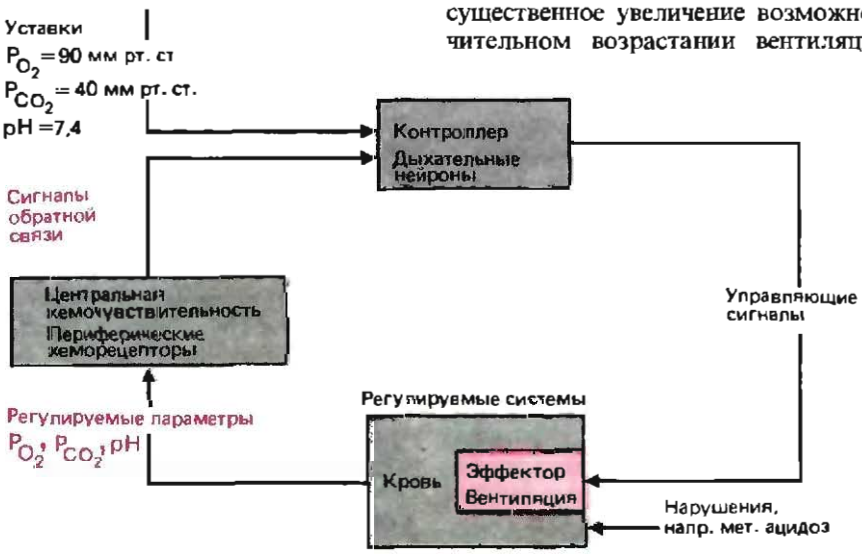


Рис. 21.34. Схема химической регуляции дыхания

смотрим механизмы, благодаря которым при физической работе достигается точное соответствие вентиляции легких потреблению O_2 и выделению CO_2. При небольшой нагрузке происходит повышение P_{CO_2}, а при тяжелой – снижение pH артериальной крови. Однако эти изменения слишком малы для того, чтобы ими можно было объяснить увеличение легочной вентиляции.

Ряд данных свидетельствует о том, что определенное значение для увеличения вентиляции легких при физической нагрузке, особенно в ее *начальном периоде*, имеет **центральная коиннервация** дыхательных центров. Эти данные заставляют предположить, что импульсы от двигательных центров проводятся не только к рабочей мускулатуре, но также к дыхательным центрам, вызывая возбуждение дыхательных нейронов. В последующем *стационарном периоде*, во время которого дыхание и гемодинамика точно соответствуют интенсивности работы, величина вентиляции, по-видимому, определяется целым рядом факторов. К ним относятся не только центральная коиннервация дыхательных центров и влияние химических агентов, но также, возможно, обратная **афферентация** от механорецепторов и гипотетических хеморецепторов работающих мышц. Наконец, скорость возврата показателей к уровню покоя *в период восстановления* зависит главным образом **от химических факторов крови** [23].

Влияние неспецифических факторов. Ряд факторов влияют на вентиляцию легких, хотя не участвуют непосредственно в ее регуляции. Эти факторы называются *неспецифическими* (по отношению к дыхательной функции). К ним относится прежде всего изменение температуры. Сильные **холодовые или тепловые воздействия** на кожу могут приводить к возбуждению дыхательных центров (так, у новорожденного можно стимулировать дыхание путем контрастных ванн). Кроме того, на дыхание влияют изменения **температуры тела**: как ее повышение (при *лихорадочном состоянии*), так и незначительное понижение (*умеренная гипотермия*) сопровождаются увеличением вентиляции легких. В то же время резкое охлаждение (*глубокая гипотермия*) приводит к угнетению дыхательных центров. К неспецифическим агентам, влияющим на дыхание, относится также **боль** (у новорожденного болевые раздражители стимулируют дыхание). Дыхательные центры реагируют на импульсацию от сосудистых **барорецепторов** (с. 533). Повышение артериального давления приводит к торможению как инспираторных, так и экспираторных нейронов, в результате чего уменьшаются одновременно глубина и частота дыхания. На вентиляцию легких оказывают также влияние различные **гормоны**. Так, она возрастает при поступлении в кровь *адреналина* (во время физической или умственной нагрузки) и при повышении уровня **прогестерона** (при беременности).

Влияние различных специфических и неспецифических факторов на дыхание схематически представлено на рис. 21.35.

Таблица 21.4. Показатели дыхания у здорового молодого человека (площадь поверхности тела 1,7 м^2) в покое. Отклонения от этих показателей и факторы, влияющие на них, обсуждаются в тексте

Легочные объемы и емкости, л	
Общая емкость	6
Жизненная емкость	4,5
Функциональная остаточная емкость	2,4
Остаточный объем	1,2
Дыхательный объем	0,5
Объем мертвого пространства	0,15
Параметры вентиляции	
Частота дыхания	14 мин$^{-1}$
Минутный объем дыхания	7 л/мин
Альвеолярная вентиляция	5 л/мин
Вентиляция мертвого пространства	2 л/мин
Параметры газообмена	
Поглощение O_2	280 мл/мин
Выделение CO_2	230 мл/мин
Дыхательный коэффициент	0,82
Диффузионная способность легких для O_2	30 мл·мин$^{-1}$·мм рт. ст.$^{-1}$ (230 мл·мин$^{-1}$·кПа$^{-1}$)
Время контакта	0,3 с
Параметры механики дыхания	
Внутриплевральное давление:	
в конце выдоха	−5 см вод. ст. (−0,5 кПа)
в конце вдоха	−8 см вод. ст. (−0,8 кПа)
Растяжимость легких	0,2 л/см вод. ст. (2 л/кПа)
Растяжимость грудной клетки	0,2 л/см вод. ст. (2 л/кПа)
Растяжимость легких и грудной клетки	0,1 л/см вод. ст. (1 л/кПа)
Сопротивление дыханию	2 см вод. ст.·с·л$^{-1}$ (0,2 кПа·с·л$^{-1}$)
Функциональные пробы	
Относительный объем форсированного выдоха	75%
Максимальный дебит воздуха	10 л/с
Максимальная вентиляция легких	150 л/мин
Показатели перфузии	
Альвеолярная вентиляция/перфузия	0,9
Шунтовый кровоток/общий кровоток	0,02

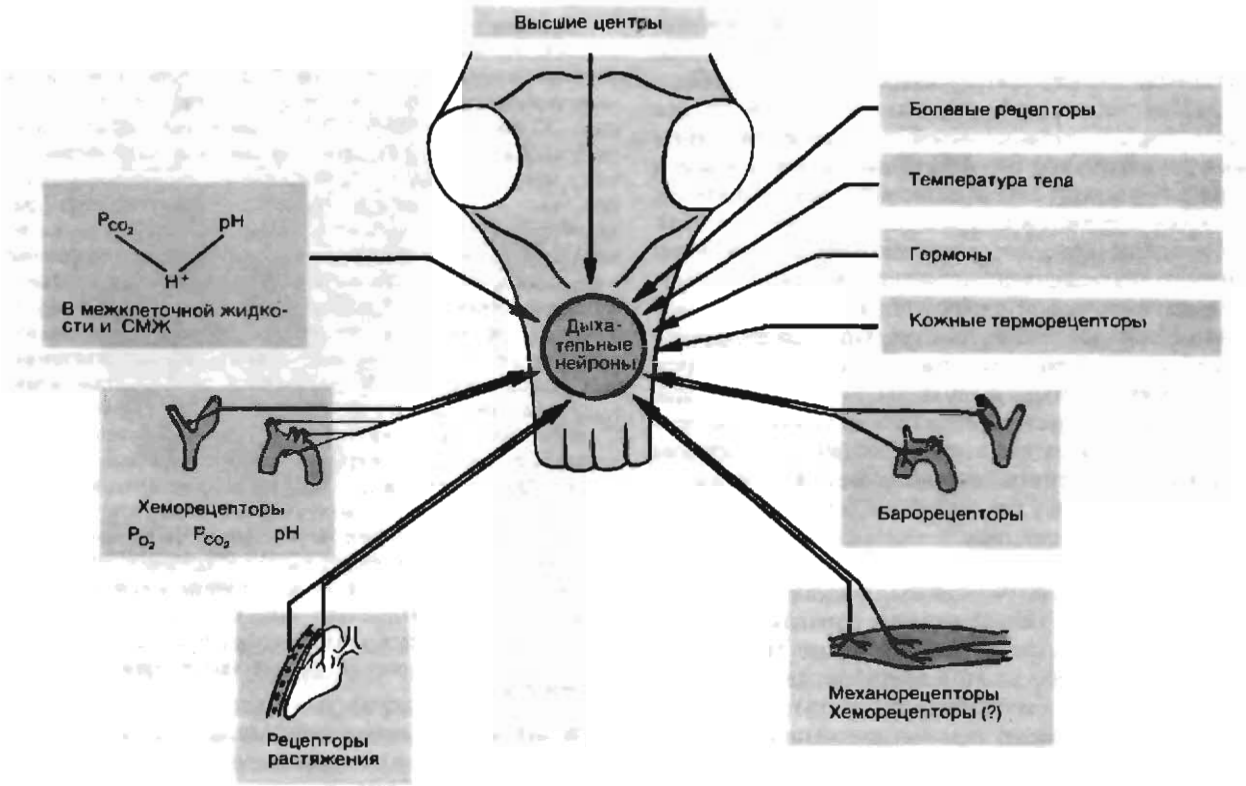


Рис. 21.35. Общая схема действия стимулирующих факторов и периферических рецепторов, влияющих на дыхание

Патологические типы дыхания. *Периодическое дыхание* — **тип Чейна–Стокса** (рис. 21.36) может наблюдаться даже у здоровых людей во сне в условиях высокогорья. Такое дыхание характеризуется тем, что за несколькими *глубокими вдохами* следует остановка дыхания (*апноэ*); затем вновь возникают *глубокие дыхательные движения* и т. д. В данном случае дыхание Чейна–Стокса обусловлено пониженным парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе в сочетании с прекращением активности дыхательных центров во время сна. Кривая зависимости вентиляции легких от напряжения CO_2 в условиях недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе имеет иную конфигурацию, чем нормальная кривая, изображенная на рис 21.31, *А*: при очень низких значениях напряжения CO_2 эта кривая почти горизонтальна, а при высоких значениях этого параметра ее наклон резко увеличивается. При дыхании Чейна–Стокса во время фазы глубоких дыхательных движений CO_2 вымывается, и его напряжение в крови падает настолько, что достигает значений, соответствующих горизонтальному участку кривой чувствительности к O_2. В результате стимулирующее действие CO_2 на дыхательные центры практически прекращается и происходит остановка дыхания. Во время этой остановки CO_2 накапливается в крови до тех пор, пока его напряжение не достигнет величины, при которой наклон кривой возрастает; вследствие этого вновь возникает гипервентиляция. Дыхание типа Чейна–Стокса наблюдается также при патологических состояниях, в частности *при отравлениях* (например, *при уремии*, когда в результате нарушения функции почек в крови накапливаются токсичные вещества, подлежащие выделению).

Тип дыхания	Кривая дыхания	Причина
Нормальное дыхание		
Дыхание Чейн-Стокса		Гипоксия во сне, отравление
Дыхание Биота		Повреждение мозга, повышение внутричерепного давления
Дыхание Куссмауля		Нереспираторный (метаболический) ацидоз
Гаспинг		Недоношенность, повреждение мозга

Рис. 21.36. Патологические типы дыхания

Дыхание Биота (рис. 21.36). Существует еще один тип периодического дыхания – дыхание Биота. Такой тип дыхания, по-видимому, обусловлен непосредственным поражением дыхательных центров: он наблюдается при *повреждении головного мозга*, *повышении внутричерепного давления* и т. д. В этих условиях (а также *у недоношенных детей*) может возникать **гаспинг** (см. выше). Снижение pH крови в результате накопления нелетучих кислот (*мета-*

болический ацидоз, наблюдающийся, например, *при сахарном диабете*) приводит к гипервентиляции особого типа, с очень глубоким дыханием. Это так называемое **дыхание Куссмауля** (воздушный голод) может компенсировать, по крайней мере частично, эффект метаболического ацидоза (с. 621).

21.7. Литература

Учебники и руководства

1. *Agostini E., Hyatt R. E.* Static behavior of the respiratory system. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. III. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
2. *Anthonisen N. R.* Tests of mechanical function. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3: The Respiratory System, Vol. III, Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
3. *Bartels H., Bücherl E., Hertz C. W., Rodewald G., Schwab M.* Lungenfunktionsprüfungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer, 1959.
4. *Bartels H., Riegel K., Wenner J., Wulf H.* Perinatale Atmung. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1972.
5. *Benninghoff A., Goerttler K.* Lehrbuch der Anatomie des Menschen. München-Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg, 1968.
6. *Campbell E. J. M.* The respiratory muscles and the mechanics of breathing. Chicago. Year Book Publishers, 1959.
7. *Cerretelli P., Prampero P. E. di.* Gas exchange in exercise. In: *Fahri L. E., Tenhey S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1987.
8. *Comroe J. H., Forster R. E., Dubois A. B., Briscoe W. A., Carlsen E.* The lung: Clinical physiology and pulmonary function tests. Chicago. Year Book Medical Publishers, 1962.
9. *Cotes J. E.* Lung function: Assessment and application to medicine. Oxford. Blackwell, 1965.
10. *Crofton J., Douglas A.* Respiratory disease. Philadelphia. Lippincott Comp., 1975.
11. *Fuler C. von.* Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. In: *Cherniack N. S., Widdicombe J. C.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. II. Bethesda, Amer. Physiol. Soc., 1986.
12. *Fahri L. E.* Ventilation-perfusion relationship. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3: The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1987.
13. *Fidone S. J., Gonzales C.* Initiation and control of chemoreceptor activity in the carotid body. In: *Cherniack N. S., Widdicombe J. G.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. II. Bethesda, Amer. Physiol. Soc., 1986.
14. *Fitzgerald R. S., Lahiri S.* Reflex responses to chemoreceptor stimulation. In: *Cherniack N. S., Widdicombe J. G.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. II. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
15. *Forster R. E.* Diffusion of gases across the alveolar membrane. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3: The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1987.
16. *Friend J. A. R., Flook V.* Clinical respiratory physiology. New York. Mac Millan Publ. Co. Inc., 1979.
17. *Goerke J., Clements J. A.* Alveolar surface tension and lung surfactant. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3: The Respiratory System, Vol. III. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
18. *Hlastala M. P.* Diffusing-capacity heterogeneity. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1987.
19. *Horsfield K.* Morphometry of airways. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System. Vol. III, Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
20. *Hugelin A.* Forebrain and midbrain influence on respiration. In: *Cherniack N. S., Widdicombe J. G.* (Eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. II. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
21. *Ingram R. H., Pedley T. J.* Pressure-flow relationship in the lungs. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook of Physiology. Sect. 3. The Respiratory System, Vol. III. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
22. *Kellogg R. H.* Laws of physics pertaining to gas exchange. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3.: The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer, Physiol. Soc., 1987.
23. *Koepchen H. P.* Atmungsregulation. In: *Gauer O. H., Kramer K., Jung R.* (Eds.). Physiology des Menschen, Bd. 6: Atmung. Munchen-Berlin-Wien. Urban u. Schwarzenberg, 1975.
24. *Piiper J.* Physiology der Atmung. In: *Gauer O. H., Kramer K., Jung R.* (eds.). Physiologie des Menschen, Bd. 6: Atmung. München-Berlin-Wien. Urban u. Schwarzenberg, 1975.
25. *Pride N. B., Macklem P. T.* Lung mechanics in disease. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook in Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. III. Bethesda. Amer Physiol. Soc., 1986.
26. *Proctor D. F.* Form and Function of the upper airways and larynx. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. III. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
27. *Roussos C., Campbell E. J. M.* Respiratory muscle energetics. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. III. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
28. *Trover A., de, Loring S. H.* Action of the respiratory muscles. In: *Macklem P. T., Mead J.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3: The Respiratory System, Vol. III. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1986.
29. *Weibel E. R.* Morphometry of the human lung. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer, 1963.
30. *Weibel E. R.* The Pathway of oxygen. Cambridge-Massachusetts-London. Harvard University Press, 1984.
31. *West J. B.* Regional differences in the lung. Academic Press, 1977.
32. *West J. B.* Respiratory physiology – the essentials. Baltimore. Williams and Wilkens, 1979.

Оригинальные статьи и обзоры

33. *Baldwin E. F., de, Cournand A., Richards D. W.* Pulmonary insuficiency. I. Physiological classification, clinical methods of analysis, standart values in normal subjects. Medicine (Baltimore), **27**, 243 (1948).
34. *Boutellier U., Fahri L. E.* A fundamental problem in determining functional residual capacity or residual volume. J. Appl. Physiol., **60**, 1810 (1986).
35. *Hornbein T. F.* The relation between stimulus of chemoreceptors and their response. In: *Torrange R. W.* (ed.). Arterial Chemoreceptors. Oxford. Oxford University Press, 1968.
36. *Karlberg P., Adams F. H., Geubelle F., Wallgren G.* Respiratory studies in newborn infants. II. Pulmonary ventilation and mechanics of breathing in the first minutes of

life, including the onset of respiration. Acta paediat. scand., **51,** 121 (1962).
37. *Knowles J. H., Hong S. K., Rahn H.* Possible errors using esophageal ballon in determination of pressure-volume characteristics of the lung and thoracic cage. J. Appl. Physiol., **14,** 525 (1959).
38. *Loeschke H. H.* Respiratory chemosensitivity in the medulla oblongata. Acta neurobiol. exp., **33,** 97 (1973).
39. *Loew P. G., Thews G.* Die Altesabhängigkeit des arteriellen Sauerstoffdruckes bei der berufstätigen Bevölkerung. Klin. Wschr., **40,** 1093 (1962).
40. *Nolte H.* Die Wiederbelebung der Atmung. Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Bd. 28. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1968.
41. *Richter D.* How is the respiratory rhythm generated? A model. NIPS, **1,** 109 (1986).
42. *Schlaefke W. E.* Central chemosensitivity: a respiratory drive. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **90,** 171 (1981).
43. *Scholander P. F.* Analyzer for accurate estimation of respiratory gases in one half cubic centrimeter samples. J. Biol. Chem., **167,** 235 (1947).
44. *Thews G.* Ein Mikroanalyse-Verfahren zur Bestimmung der Sauerstoffdrucke in kleinen Blutproben. Pflügers Arch. ges. Physiol., **276,** 89 (1962).
45. *Thews G.* Gaseous diffusion in the lungs and tissues. In: *Reeve E. B., Guyton A. C.* (eds.). Physical bases of circulatory transport: Regulation and exchange. Philadelphia-London. Saunders, 1967.
46. *Thews G.* Der Einfluss von Ventilation, Perfusion, Diffusion und Distribution auf den pulmonalen Gasaustausch. Akadem. Wiss. Lit. Mainz; Wiesbaden. Steiner, 1979.
47. *Weibel E. R.* Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange. Physiol. Rev., **53,** 419 (1973).

Глава 22

ТРАНСПОРТ ГАЗОВ КРОВЬЮ И КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ

Г. Тевс

22.1. Структура и свойства гемоглобина

Строение молекулы гемоглобина

Одна из важнейших функций крови состоит в переносе поглощаемого в легких кислорода к органам и тканям, а также в удалении образующегося в них диоксида углерода и переносе его в легкие. Ключевую роль во всех этих процессах играют эритроциты. Эти клетки содержат красный пигмент крови – *гемоглобин*, способный соединяться с кислородом в капиллярах легких и высвобождать его в капиллярах тканей. Кроме того, гемоглобин способен связывать некоторое количество диоксида углерода, образующегося в процессе клеточного метаболизма, и высвобождать его в легких. В связи с этим гемоглобин играет важнейшую роль в переносе дыхательных газов.

Гемоглобин относится к классу белков-хромопротеинов. Его молекула состоит из четырех *полипептидных цепей*, с каждой из которых нековалентно связана особая пигментная группа – *гем*. Молекулярная масса гемоглобина составляет около 64 500, а каждой из его субъединиц – 16 000 [2, 7, 18].

Пигментные группы гемоглобина. В состав молекулы гемоглобина входят четыре одинаковые гемовые группы. Гем представляет собой *протопорфирин, содержащий центрально расположенный ион двухвалентного железа.* Молекула протопорфирина состоит из *четырех пиррольных колец*, связанных *метиновыми мостиками*; к кольцам присоединены боковые цепи характерного строения (рис. 22.1). Ключевую роль в активности гемоглобина играет ион железа, расположенный в центре молекулы протопорфирина. Соединение с этим ионом посредством двух координационных связей и двух связей, образовавшихся вследствие замещения водорода, превращает протопорфирин в гем. Структура гема целиком расположена в одной плоскости. В процессе переноса кислорода гемоглобином молекула O_2 обратимо связывается с гемом, при этом валентность железа не изменяется. Присоединяя кислород, **гемоглобин** (Hb) превращается в оксигемоглобин (HbO_2). Чтобы подчеркнуть тот факт, что валентность железа при этом связывании не меняется, реакцию называют не окислением, а *оксигенацией*; обратный процесс называется *дезоксигенацией*. Когда хотят специально отметить, что гемоглобин не связан с кислородом, его называют *дезоксигемоглобином*.

Гем может подвергаться не только оксигенации, но и истинному окислению. При этом железо становится из двухвалентного трехвалентным (рис. 22.2). Окисленный гем называется **гематином** (метгемом), а вся полипептидная молекула в целом – **метгемоглобином**. В крови человека метгемоглобин содержится в незначительных количествах, но при некоторых заболеваниях и отравлениях определенными ядами его содержание возрастает. Опасность таких состояний заключается в том, что окисленный гемоглобин не способен переносить кислород к тканям.

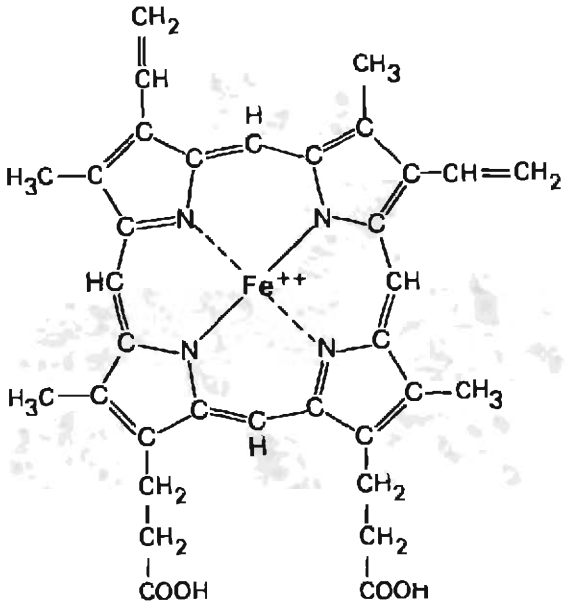


Рис. 22.1. Строение гема

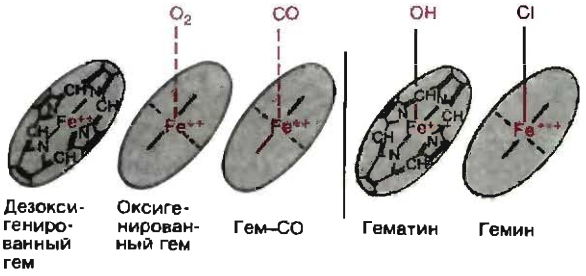


Рис. 22.2. Соединения, образуемые гемом (железо двухвалентное) и окисленным гемом (железо трехвалентное). Протопорфириновые кольца лежат в одной плоскости (красные диски на рис. 22.3)

Белковый компонент гемоглобина. Бóльшая часть молекулы гемоглобина, состоящей примерно из 10 000 атомов, приходится на долю белкового компонента. Этот компонент состоит из четырех отдельных *полипептидных цепей*, в состав каждой из которых входит более 140 аминокислотных остатков. Путем химического анализа установлены аминокислотные последовательности полипептидных цепей гемоглобина. В последние годы при помощи рентгеноструктурного анализа было установлено пространственное расположение этих цепей [26, 27]. На рис. 22.3 изображена модель молекулы гемоглобина, созданная на основе результатов указанных исследований. Она состоит из двух симметричных «светлых» цепей, тесно переплетенных с двумя симметричными «темными» цепями. Вся молекула имеет приблизительно сферическую форму. Гемовые группы, изображенные в виде красных дисков, располагаются в нишах вблизи поверхности. В гемоглобине взрослого человека (**HbA**) светлые субъединицы, каждая из которых содержит 141 аминокислотный остаток, называются α-цепями, а темные субъединицы (по 146 аминокислотных остатков) – β-цепями. В составе фетального гемоглобина (**HbF**) вместо β-цепей имеются две так называемые γ-цепи, отличающиеся по аминокислотной последовательности. Вскоре после рождения HbF заменяется на HbA [2].

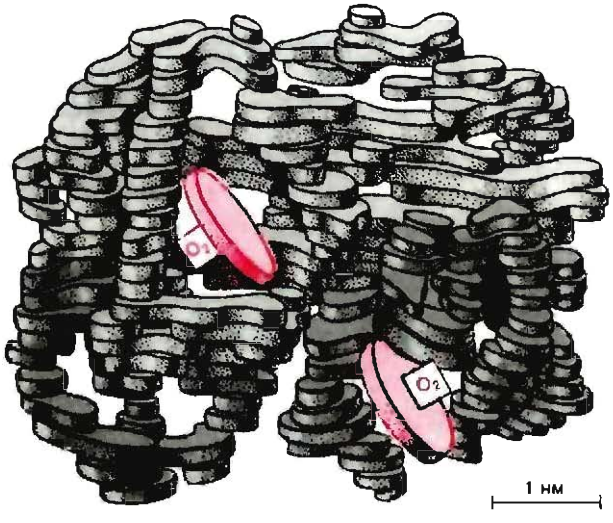


Рис. 22.3. Пространственная модель молекулы гемоглобина (по Перутцу [26, 27])

Поглощение света гемоглобином

Поглощение света и цвет гемоглобина. Цвет растворенного вещества, не испускающего световые лучи, зависит от его способности поглощать падающий свет в той или иной части спектра видимого света. Как правило, каждое вещество поглощает свет лишь в определенной области спектра, тогда как свет других длин волн проходит через это вещество почти беспрепятственно. Цвет раствора вещества определяется спектральным составом прошедшего через него света.

Красный цвет растворов гемоглобина (и, следовательно, крови) обусловлен тем, что это вещество относительно сильно поглощает коротковолновый свет, т. е. в синей области спектра, а бóльшую часть длинноволнового (красного) света пропускает.

При исследовании света, прошедшего через раствор *оксигенированного* гемоглобина, с помощью спектроскопа можно обнаружить не только полосу поглощения в синей области спектра (*полосу Соре*), но также две характерные темные полосы (*полосы поглощения*) в желтой и желто-зеленой областях спектра с максимумами при длинах волн 577 и 541 нм [11].

Дезоксигемоглобин несколько интенсивнее, чем оксигемоглобин, поглощает длинноволновые лучи и менее интенсивно – коротковолновые. В связи с этим венозная кровь выглядит темнее и имеет красный цвет с синеватым оттенком. При спектроскопическом исследовании выявляется одна широкая полоса поглощения в желто-зеленой части спектра с максимумом при длине волны 555 нм.

Спектрофотометрия. Для количественного анализа абсорбционных свойств окрашенного раствора используют спектрофотометры. В этих приборах видимый свет разлагается в спектр при помощи призмы или дифракционной решетки, а затем свет очень узкой области длин волн (так называемый монохроматический свет) проходит через исследуемый раствор. Поглощение света зависит от длины волны и от свойств раствора. Для определения соотношения между интенсивностью падающего (I_0) и прошедшего (I) света используется фотоэлемент. Отношение I/I_0 называется **пропусканием**, а отношение $(I_0 - I)/I_0$ – **поглощением**. Полный *спектр поглощения* раствора получают путем последовательного измерения этих величин для разных длин волн.

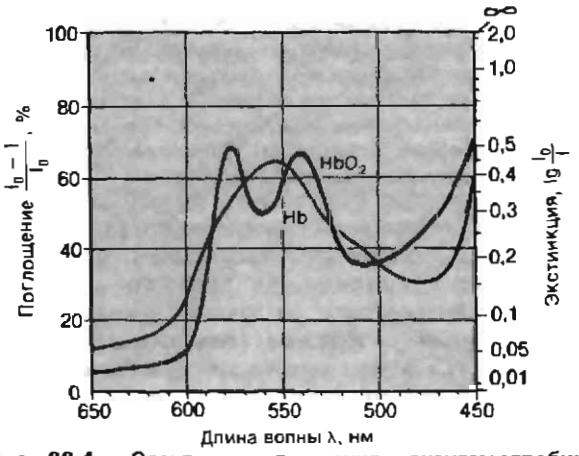


Рис. 22.4. Спектры поглощения оксигемоглобина (HbO_2) и дезоксигемоглобина (Hb). По оси ординат слева – коэффициент поглощения, справа – экстинкция

Спектры поглощения. На рис. 22.4 изображены спектры поглощения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина. Тем участкам спектра, в которых при спектроскопии обнаруживаются темные полосы, соответствуют максимумы на кривой поглощения. Для оксигемоглобина характерны два таких максимума, а для гемоглобина – один, занимающий положение между ними. Из рисунка видно, что эти максимумы приходятся на те же длины волн, что и полосы поглощения.

Точки пересечения обеих кривых поглощения, или так называемые *изобестические точки*, соответствуют длинам волн, при которых растворы равной концентрации Hb и HbO_2 пропускают свет в одинаковой степени. Если длина волны световых лучей соответствует изобестической точке, то поглощение их гемоглобином не зависит от степени его оксигенации. Монохроматический свет такой длины волны используют в тех случаях, когда необходимо определить *концентрацию* гемоглобина, не подвергая его химическим модификациям (см. ниже). Если же спектрофотометрию используют для измерения насыщения гемоглобина кислородом, то, напротив, выбирают свет с такой длиной волны, при которой разница между коэффициентами поглощения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина максимальна, т.е. 600, 577, 470 нм и т.д. (см. рис. 22.4).

Закон Ламберта–Бэра. В качестве количественной характеристики поглощения света часто используют также **экстинкцию** (E) (на рис. 22.4 отложена по правой оси ординат):

$$E = \lg \frac{I_0}{I}, \qquad (1)$$

где I_0 – интенсивность падающего света, а I – интенсивность прошедшего света. Экстинкцию удобно использовать в связи с тем, что она прямо пропорциональна концентрации растворенного вещества C:

$$E = \lg \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot C \cdot d, \qquad (2)$$

где d – толщина слоя раствора, а ε – *коэффициент экстинкции* (величина, постоянная для каждого вещества). Линейная зависимость между экстинкцией, концентрацией и толщиной слоя раствора называется *законом Ламберта–Бэра*. Этот закон справедлив только для монохроматического света.

Содержание гемоглобина в крови; среднее содержание гемоглобина в эритроците

Нормальные показатели. *Содержание гемоглобина в крови человека составляет в среднем 158 г/л (15,8 г/дл) у мужчин и 140 г/л (14 г/дл) у женщин.* Как и практически любые биологические показатели, эта величина претерпевает определенные колебания даже у здоровых людей. Пределы колебаний определяют путем построения **частотного распределения** значений для большого числа людей (рис. 22.5).

С возрастом содержание гемоглобина в крови заметно меняется. В крови *новорожденного* оно составляет 200 г/л, причем возможны значительные индивидуальные колебания (рис. 22.5). В течение *первого года жизни* содержание гемоглобина снижается примерно до 115 г/л, а затем постепенно возрастает до уровня, характерного для взрослых.

Высокое содержание гемоглобина в крови наблюдается не только у *плода*, но также у лиц, длительное время живущих *в условиях высокогорья* (с. 714). И в том и в другом случае повышение содержания гемоглобина необходимо для того, чтобы обеспечить нормальное снабжение тканей кислородом при пониженном парциальном давлении этого газа.

Уменьшение содержания гемоглобина по сравнению с нормальным уровнем называется **анемией**. Как правило, диагноз анемия ставят в том случае, если содержание гемоглобина меньше 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин.

Измерение содержания гемоглобина. Для измерения содержания гемоглобина существует много методов, в том числе: 1) *определение количества связанного* O_2 (1 г Hb может присоединить до 1,36 мл O_2); 2) *анализ уровня железа в крови* (содержание железа в гемоглобине составляет 0,34%); 3) *колориметрия* (сравнение цвета крови с цветом стандартного раствора); 4) *измерение экстинкции (спектрофотометрия)*. При проведении рутинных определений уровня гемоглобина отдают предпочтение последнему методу, так как при использова-

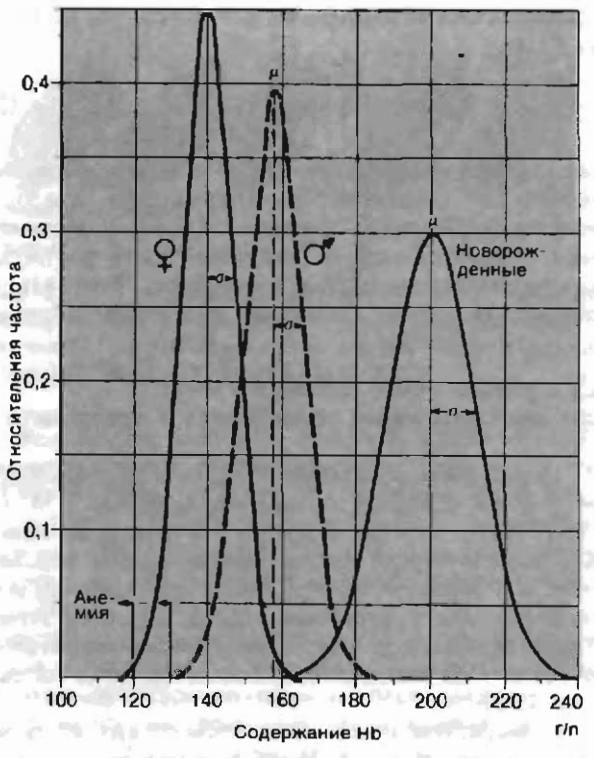


Рис. 22.5. Частотное распределение концентраций гемоглобина у взрослых мужчин (♂), взрослых женщин (♀) и новорожденных. По оси ординат – относительная частота встречаемости, по оси абсцисс – содержание гемоглобина; μ – среднее значение (медиана), σ – стандартное отклонение (величина, характеризующая разброс значений; соответствует расстоянию от медианы кривой нормального распределения до значения, соответствующего наиболее крутому участку этой кривой)

нии первых двух способов необходима сложная аппаратура, а метод колориметрии неточен.

Спектрофотометрический анализ. Принцип метода состоит в определении содержания Hb в крови по экстинкции монохроматического света. Поскольку растворенный гемоглобин нестабилен, а экстинкция зависит от степени оксигенации, его необходимо предварительно *перевести в стабильную форму*.

Спектрофотометрические измерения содержания гемоглобина производят следующим образом. Кровь набирают в капиллярную пипетку и затем смешивают с раствором, содержащим калий железосинеродистый ($K_3[Fe(CN)_6]$), цианистый калий (KCN) и бикарбонат натрия ($NaHCO_3$). Под действием этих веществ эритроциты разрушаются, и гемоглобин превращается в **цианметгемоглобин** HbCN (содержащий трехвалентное железо), способный сохраняться в течение нескольких недель. При спектрофотометрии раствор цианметгемоглобина освещают монохроматическим светом с длиной волны 546 нм и определяют *экстинкцию E*. Зная коэффициент экстинкции ε и толщину слоя раствора d, можно, исходя из *закона Ламберта–Бэра* [уравнение (2)], определить концентрацию раствора C непосредственно по величине экстинкции E. Чаще предпочитают, однако, предварительно откалибровать шкалу экстинкции при помощи стандартного раствора. В настоящее время цианметгемоглобиновый метод считается наиболее точным из общепринятых способов измерения содержания гемоглобина [32].

Среднее содержание гемоглобина в эритроците. Важным диагностическим показателем, позволяющим оценить эритропоэз и провести дифференциальную диагностику различных форм анемии, служит **среднее содержание гемоглобина в одном эритроците** (СГЭ) (по международной классификации – mean corpuscular hemoglobin, MCH). Эта величина отражает абсолютное количество гемоглобина, содержащееся в среднем в одном эритроците. Ее находят путем деления количества гемоглобина в определенном объеме крови на число эритроцитов в том же объеме.

Приведем пример расчета СГЭ. У здорового мужчины в 1 л крови содержится 158 г Hb и 5,1 млн · 10^6 эритроцитов (1 л = 10^6 мкл). СГЭ равно отношению этих величин:

$$\text{СГЭ} = \frac{158\ \text{г}}{5{,}1 \cdot 10^{12}} = 31 \cdot 10^{-12}\ \text{г} = 31\ \text{пг}.$$

Такая же величина СГЭ характерна и для здоровых женщин:

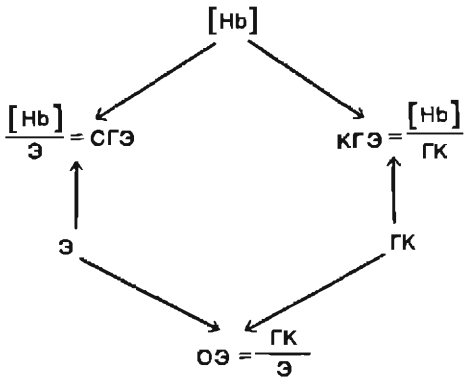
$$\text{СГЭ} = \frac{140\ \text{г}}{4{,}6 \cdot 10^{12}} = 31 \cdot (10^{-12}\ \text{г}) = 31\ \text{пг}^{1)}.$$

Эритроциты с нормальным содержанием гемоглобина (26–36 пг) называют **нормохромными**. Если СГЭ патологически снижено, то эритроциты называют **гипохромными**, а если оно повышено – **гиперхромными**. Эти же термины употребляют и для обозначения различных форм анемии. Так, когда образование гемоглобина снижается в результате *недостатка железа*, содержание гемоглобина в расчете на эритроцит падает, и возникает *гипохромная анемия*. При других разновидностях анемии (например, *пернициозной анемии*) нарушается образование красных кровяных телец в костном мозгу, и в крови появляются деформированные эритроциты с высоким содержанием гемоглобина. В этом случае речь идет о *гиперхромной анемии*. После значительной кровопотери СГЭ сначала не изменяется (нормохромная анемия), а в последующем вследствие избыточной продукции эритроцитов содержание гемоглобина в них падает (гипохромная анемия).

Связь между различными параметрами эритроцитов. При оценке состояния эритроцитов, производимой в диагностических целях, обычно измеряют три показателя – *число эритроцитов* Э (мкл), *содержание гемоглобина* в крови Hb (г/л) и *гематокрит* (ГК). Исходя из этих трех показателей, можно вывести еще три величины – *среднее* содержание гемоглобина в эритроците (СГЭ), *среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците* (КГЭ) (по меж-

[1)] Приведены данные для Центральной Европы; для популяции Северной Америки СГЭ = 29 пг (по Уинтробу).

дународной классификации – mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) и *средний объем эритроцитов (ОЭ)*. Взаимосвязь между всеми этими показателями видна из их названий. Приведем схему этой взаимосвязи:



Так, если Э = $5 \cdot 10^6 \cdot$ мкл$^{-1}$, [Hb] = 150 г/л, ГК = 0,45, то остальные три показателя составляют: СГЭ = 30 пг, КГЭ = 333 г/л, а ОЭ = $0{,}09 \cdot 10^{-6}$ мкл = 90 фл (фемтолитров) = 90 мкм^3 (перевод одних единиц в другие приведен на с. 845).

22.2. Перенос кислорода кровью

Физическая растворимость газов

Парциальное давление (напряжение) газов в жидкости. Почти во всех жидкостях может содержаться некоторое количество *физически растворенных* газов. Содержание растворенного газа в жидкости зависит от его парциального давления. Если жидкость привести в состояние термодинамического равновесия с находящимся над ней газом (для этого необходимо, чтобы площадь соприкосновения и время контакта обеих фаз были достаточно велики), то в жидкости создается напряжение газа, равное его парциальному давлению в газовой фазе.

Содержание физически растворенных газов в крови. Содержание газа в жидкости в физически растворенном виде зависит от его напряжения $P_г$ и *коэффициента растворимости Бунзена* α, отражающего свойство растворимости. Коэффициент Бунзена соответствует объему газа (в миллилитрах), физически растворяющемуся в 1 мл жидкости при напряжении газа, равном 1 атм (1 атм = 760 мм рт. ст. = 101 кПа). Зависимость содержания физически растворенного газа в жидкости от его напряжения и коэффициента растворимости называется **законом Генри–Дальтона**:

$$[\text{газ}] = \frac{\alpha}{760} P_г. \qquad (3)$$

В знаменателе этого выражения стоит число 760, так как при определении α в качестве единиц используют атмосферы, а напряжение газа $P_г$ обычно выражают в миллиметрах ртутного столба.

Величина *коэффициента Бунзена* зависит от природы растворенного газа, свойств растворителя и температуры. В табл. 22.1 приведены некоторые значения этого коэффициента для растворов атмосферных газов в воде и крови. Используя закон Генри–Дальтона [уравнение (3)], можно вычислить содержание физически растворенного газа в жидкости, исходя из его напряжения и величины α. Так, в артериальной крови (при $P_{O_2} = 95$ мм рт. ст. и $P_{CO_2} = 40$ мм рт. ст.) содержание физически растворенного O_2 составляет 0,003 мл O_2 на 1 мл крови, а CO_2 – 0,026 мл CO_2 на 1 мл крови. Несмотря на то что напряжение CO_2 ниже, чем напряжение O_2, количество физически растворенного CO_2 в 9 раз больше. Это объясняется тем, что коэффициент растворимости для CO_2 в 20 раз больше, чем для O_2.

Таблица 22.1. Коэффициент растворимости Бунзена α (мл газа·мл растворителя$^{-1}$·атм$^{-1}$) для O_2, CO_2 и N_2 в воде и в крови

	α_{O_2}	α_{CO_2}	α_{N_2}
Вода, 20 °С	0,031	0,88	0,016
Вода, 37 °С	0,024	0,57	0,012
Кровь, 37 °С	0,024	0,49	0,012

Хотя содержание в крови O_2 и CO_2 в физически растворенной форме относительно невелико, эта их форма играет огромную роль в жизнедеятельности организма. Для того чтобы связаться с теми или иными веществами, дыхательные газы сначала должны быть доставлены к ним в физически растворенном виде. Таким образом, *при диффузии в ткань или из нее каждая молекула O_2 или CO_2 в течение некоторого времени находится в растворенной форме.*

Связывание кислорода гемоглобином

Кислородная емкость крови. Большая часть кислорода переносится кровью в виде *химического соединения с гемоглобином*. Для того чтобы узнать, какое **наибольшее количество O_2 может быть связано гемоглобином**, следует иметь в виду, что молекула последнего состоит из четырех субъединиц (рис. 22.3). Следовательно, реакцию оксигенации можно записать следующим образом:

$$Hb + 4O_2 \rightleftarrows Hb(O_2)_4. \qquad (4)$$

Таким образом, 1 моль гемоглобина может связать до 4 моль O_2. Поскольку объем 1 моль идеального газа составляет 22,4 л, 64 500 г гемоглобина связывают $4 \cdot 22{,}4$ л O_2, а 1 г гемоглобина – 1,39 мл O_2. При анализе газового состава крови получают несколько меньшую величину (1,34–1,36 мл O_2 на 1 г Hb). Это обусловлено тем, что

небольшая часть гемоглобина находится в неактивном состоянии [25]. Таким образом, ориентировочно можно считать, что *in vivo 1г Hb связывает 1,34 мл* O_2 (так называемое **число Хюфнера**).

В последнее время стало принятым выражать молярную концентрацию гемоглобина в пересчете на его мономер (с. 845). В этом случае 1 моль Hb (= 16 100 г Hb) может связать до 1 моль O_2 (= 22,4 л O_2). Такой расчет дает в итоге ту же величину, что и расчет числа Хюфнера.

Исходя из числа Хюфнера, можно, зная содержание гемоглобина, вычислить кислородную емкость крови: $[O_2]_{макс}$ = (1,34 мл O_2 на 1 г Hb)·(150 г Hb на 1 л крови) = 0,2 л O_2 на 1 л крови. Однако такое содержание кислорода в крови может достигаться лишь в том случае, если кровь контактирует с газовой смесью, насыщенной кислородом (P_{O_2} > 300 мм рт. ст.); при этом равновесие (4) значительно сдвинуто вправо. В естественных условиях эта реакция протекает при меньшем значении парциального давления O_2, поэтому гемоглобин оксигенируется не полностью.

Кривая диссоциации оксигемоглобина. Реакция взаимодействия кислорода с гемоглобином (4) подчиняется закону действующих масс. Это означает, что соотношение между количествами гемоглобина и оксигемоглобина зависит от содержания физически растворенного O_2 в крови; последнее же, согласно закону Генри–Дальтона, пропорционально напряжению O_2. Процент оксигемоглобина от общего содержания гемоглобина называют *кислородным насыщением* (S_{O_2}) гемоглобина:

$$S_{O_2} = \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \cdot 100\%. \qquad (5)$$

Если гемоглобин полностью дезоксигенирован, то S_{O_2} = 0%; если же весь гемоглобин превратился в оксигемоглобин, то S_{O_2} = 100%. *В соответствии с законом действующих масс насыщение гемоглобина кислородом зависит от напряжения* O_2. Графически эту зависимость отражает так называемая *кривая диссоциации* оксигемоглобина. Как видно из рис. 22.6, эта кривая имеет S-образную форму. Расположение кривой диссоциации оксигемоглобина зависит от ряда факторов (см. ниже). Наиболее простым показателем, характеризующим расположение этой кривой, служит так называемое напряжение полунасыщения P_{50}, т. е. такое напряжение O_2, при котором насыщение гемоглобина кислородом составляет 50%. В норме (при pH 7,4 и t = 37 °C) P_{50} артериальной крови составляет около 26 мм рт. ст. (3,46 кПа) [9, 29].

Интерпретация кривой диссоциации оксигемоглобина. Причины S-образной формы кривой диссоциации оксигемоглобина до конца не ясны. Если бы каждая молекула гемоглобина присоединяла только одну молекулу O_2, то

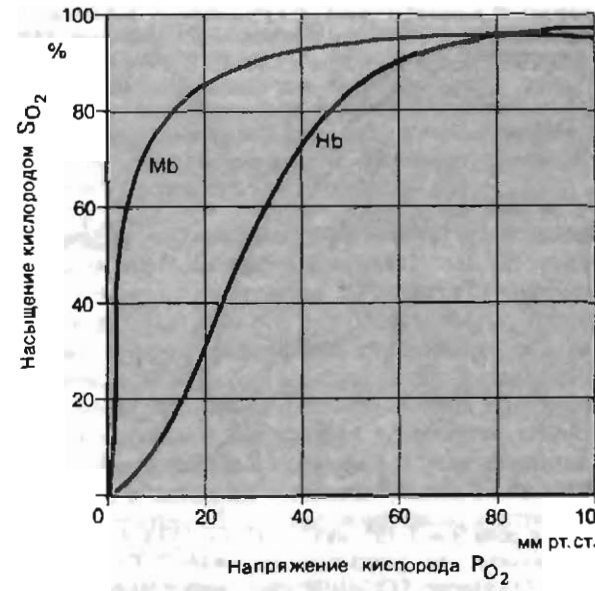


Рис. 22.6. Кривые диссоциации оксигемоглобина (Hb) и оксимиоглобина (Mb) при pH 7,4 и t 37 С

кинетика этой реакции графически описывалась бы гиперболой [11]. Именно такая гиперболическая кривая диссоциации характерна, например, для реакции соединения кислорода с красным мышечным пигментом миоглобином (Mb), аналогичной реакции оксигенации гемоглобина [1]. Строение миоглобина сходно со структурой одной из четырех субъединиц гемоглобина, поэтому молекулярные массы этих двух веществ соотносятся как 1 : 4. Поскольку в состав миоглобина входит лишь одна пигментная группа, одна молекула миоглобина может присоединить только одну молекулу O_2:

$$Mb + O_2 \rightleftarrows MbO_2. \qquad (6)$$

Гиперболическая кривая диссоциации для этой реакции приведена на рис. 22.6.

Исходя из вполне правдоподобного предположения о том, что S-образная форма кривой диссоциации HbO_2 обусловлена связыванием одной молекулой гемоглобина *четырех молекул* O_2, Эдер выдвинул так называемую *гипотезу промежуточных соединений*. Согласно этой гипотезе, присоединение четырех молекул O_2 к гемоглобину происходит в несколько стадий, причем каждая из этих стадий влияет на равновесие следующей реакции. Таким образом, реакция соединения кислорода с гемоглобином описывается **четырьмя константами равновесия**, что и объясняет сигмоидную форму кривой диссоциации оксигемоглобина.

В то же время возможно и другое объяснение, согласно которому существуют две формы гемоглобина – оксигенированная и дезоксигенированная, переходящие одна в другую в результате **конформационных перестроек**. Если предположить, что параметры равновесия реакций оксигенации для этих двух форм гемоглобина различны, то с позиции данной гипотезы можно объяснить S-образную форму кривой диссоциации HbO_2 [11,14].

Биологический смысл формы кривой диссоциации оксигемоглобина. Конфигурация кривой диссоциации оксигемоглобина имеет важное значение с точки зрения переноса кислорода кровью. В процессе **поглощения кислорода** в легких напряжение O_2 в крови (P_{O_2}) приближается к таковому в альвеолах (с. 590). У молодых людей P_{O_2} артериальной крови составляет около 95 мм рт. ст. (12,6 кПа). Из рис. 22.6 видно, что при таком напряжении насыщение гемоглобина кислородом составляет примерно 97%. С возрастом (и в еще большей степени при заболеваниях легких) напряжение O_2 в артериальной крови может значительно снижаться, однако, поскольку кривая диссоциации оксигемоглобина в правой ее части почти горизонтальна, насыщение крови кислородом уменьшается ненамного. Так, даже при падении P_{O_2} в артериальной крови до 60 мм рт. ст. (8,0 кПа) насыщение гемоглобина кислородом равно 90%. Таким образом, *благодаря тому что области высоких напряжений кислорода соответствует горизонтальный участок кривой диссоциации оксигемоглобина, предупреждается существенное снижение насыщения артериальной крови кислородом.*

Крутой наклон среднего участка кривой диссоциации оксигемоглобина свидетельствует об очень благоприятных условиях для **отдачи кислорода тканям.** При изменении локальной потребности в кислороде он должен высвобождаться в достаточном количестве в отсутствие значительных сдвигов P_{O_2} в артериальной крови. В состоянии покоя P_{O_2} в области венозного конца капилляра равно приблизительно 40 мм рт. ст. (5,3 кПа), что соответствует примерно 73% насыщения. Если в результате увеличения потребления кислорода его напряжение в венозной крови падает лишь на 5 мм рт. ст. (0,7 кПа), то насыщение гемоглобина кислородом снижается не менее чем на 7%; высвобождающийся при этом O_2 может быть сразу же использован для процессов метаболизма.

Содержание O_2 в артериальной и венозной крови. Количество химически связанного кислорода в крови зависит от насыщения им гемоглобина (S_{O_2}). Зная величину S_{O_2}, можно, исходя из числа Хюфнера, вычислить объемное содержание O_2 в крови (в л O_2 на 1 л крови):

$$[O_2] = 1{,}34 \cdot [Hb] \cdot S_{O_2} \cdot 10^{-5}. \qquad (7)$$

где S_{O_2} выражено в процентах, а [Hb] – в граммах на литр. Подставляя в это уравнение количественные значения кислородного насыщения, можно вычислить, что в артериальной крови ($S_{O_2} = 97\%$) содержание кислорода составляет около 0,20, а в венозной ($S_{O_2} = 73\%$) оно равно 0,15. Таким образом, **артериовенозная разница по концентрации кислорода** ($ав P_{O_2}$) составляет 0,05 (табл. 22.2). Это означает, что в норме при прохождении крови через тканевые капилляры используется лишь 25% общей кислородной емкости. Разумеется, разные органы существенно различаются по степени извлечения кислорода (см. рис. 23.2), так что величины для венозной крови, приведенные в табл. 22.2, представляют собой средние значения показателей, варьирующих в широких пределах. При интенсивной физической нагрузке артериовенозная разница по кислороду может превышать 0,1.

Факторы, влияющие на кривую диссоциации оксигемоглобина

Форма кривой диссоциации HbO_2 обусловлена главным образом реакционноспособностью гемоглобина, однако сродство крови к кислороду может измениться под действием других факторов [2, 12, 14], как правило, приводящим к увеличению или уменьшению наклона кривой диссоциации без изменения ее S-образной формы. Такое влияние оказывают температура, pH, напряжение CO_2 и некоторые другие факторы, роль которых возрастает при патологических состояниях.

Влияние температуры. Равновесие реакции оксигенации гемоглобина (как и большинства химических реакций вообще) зависит от температуры. При понижении температуры наклон кривой диссоциации оксигемоглобина увеличивается, а при ее повышении – снижается (рис. 22.7, *А*). У теплокровных

Таблица 22.2. Параметры дыхательных газов и pH для артериальной и венозной крови у здоровых молодых людей в покое

	P_{O_2}		S_{O_2}, %	$[O_2]$, л O_2/л крови	P_{CO_2}		$[CO_2]$, л CO_2/л крови	pH
	мм рт.ст.	кПа			мм рт. ст.	кПа		
Артериальная кровь	95	12,6	97	0,20	40	5,3	0,48	7,40
Венозная кровь	40	5,3	73	0,15	46	6,1	0,52	7,37
Артериовенозная разница				0.05			0.04	

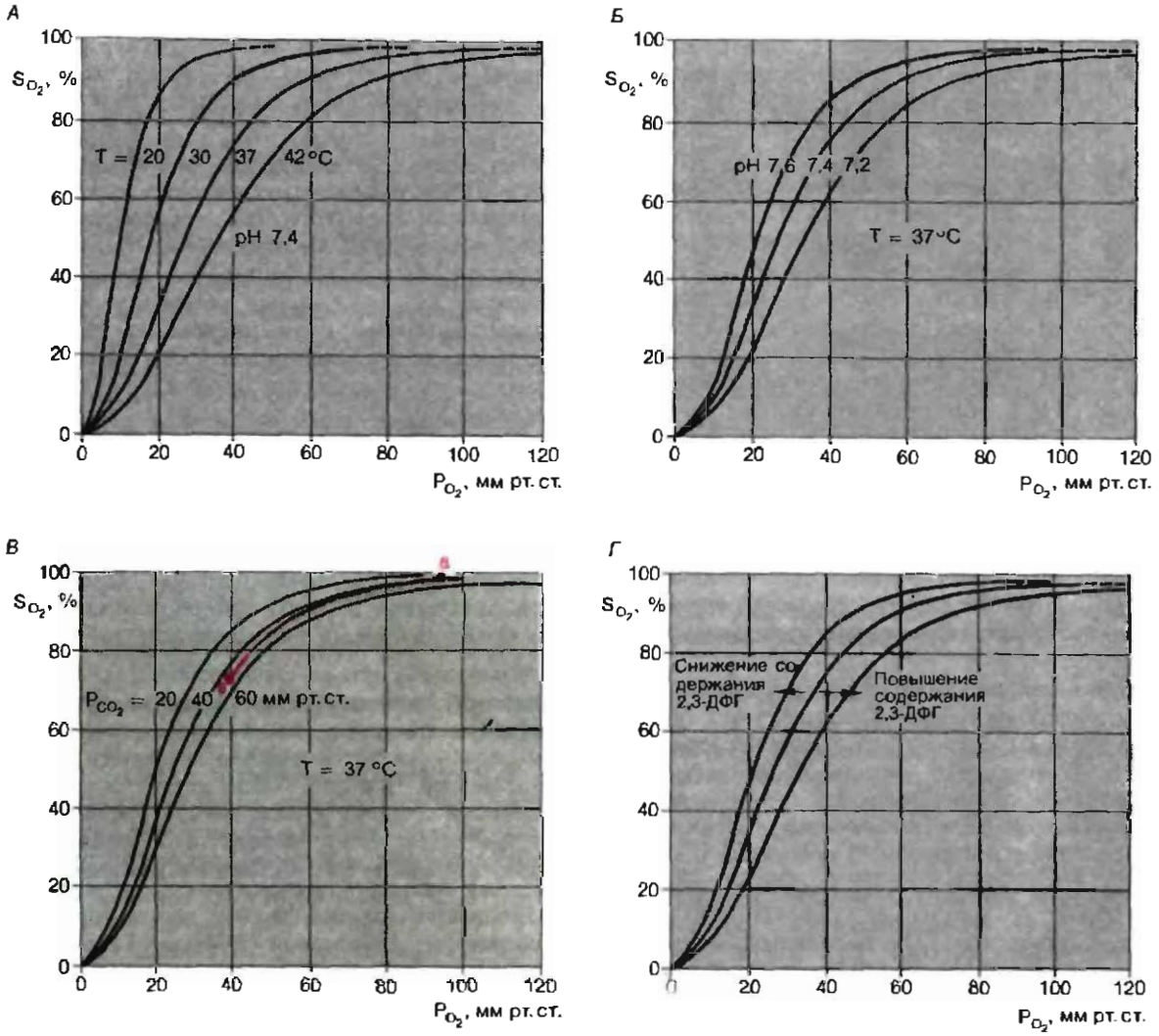


Рис. 22.7. Влияние различных параметров крови на кривую диссоциации оксигемоглобина [9, 29]. *А*. Влияние температуры. *Б*. Влияние pH (эффект Бора). *В*. Влияние напряжения CO_2. *Г*. Влияние содержания 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроците. Красная кривая, соединяющая точки *а* (артериальная кровь) и *в* (венозная кровь), или так называемая эффективная кривая диссоциации оксигемоглобина, отражает фактический газообмен в состоянии покоя

животных этот эффект проявляется только при гипотермии или лихорадочном состоянии (с. 683, 684).

Влияние pH и P_{CO_2}. Форма кривой диссоциации оксигемоглобина в значительной степени зависит от содержания в крови ионов H^+ (эта зависимость приведена на рис. 22.7, *Б*, где в качестве показателя концентрации ионов H^+ указаны значения pH). *При снижении pH, т.е. подкислении крови, сродство гемоглобина к кислороду уменьшается* и угол наклона кривой диссоциации оксигемоглобина уменьшается. На рис. 22.7, *Б* приведены значения pH плазмы, хотя для понимания механизмов влияния H^+ на диссоциацию оксигемоглобина важнее знать влияние на кривую диссоциации pH внутри эритроцитов. Однако этот параметр измерить трудно, поэтому обычно ограничиваются определением pH плазмы. Влияние pH на характер кривой диссоциации оксигемоглобина (см. рис. 22.7, *Б*) называют **эффектом Бора.**

pH крови тесно связан с напряжением в ней CO_2 (P_{CO_2}): чем выше P_{CO_2}, тем ниже pH. На рис. 22.7, *В* приведено семейство кривых диссоциации оксигемоглобина при различных значениях P_{CO_2}. Видно, что *увеличение напряжения CO_2 в крови сопровождается снижением сродства гемоглобина к кислороду* и

уменьшением угла наклона кривой диссоциации HbO_2. Эту зависимость называют также *эффектом Бора*, хотя при детальном количественном анализе было показано, что влияние CO_2 на форму кривой диссоциации оксигемоглобина нельзя объяснить только изменением pH. Очевидно, сам диоксид углерода оказывает на диссоциацию оксигемоглобина специфическое действие [14].

Биологический смысл эффекта Бора. Эффект Бора имеет определенное значение как для *поглощения кислорода в легких*, так и для его *высвобождения в тканях* (хотя значение этого эффекта не следует преувеличивать). Рассмотрим сначала процессы, происходящие в легких. Поглощение O_2 идет одновременно с выделением CO_2, поэтому по мере насыщения гемоглобина кислородом кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево. На рис. 22.7, *В* этим изменениям соответствует красная кривая, которую иногда называют *эффективной кривой диссоциации* HbO_2. По мере того как венозная кровь (точка *в*; $P_{O_2} = 40$ мм рт. ст., $P_{CO_2} = 46$ мм рт. ст.), насыщаясь кислородом, превращается в артериальную (точка *а*; $P_{O_2} = 95$ мм рт. ст., $P_{CO_2} = 40$ мм рт. ст.), сродство гемоглобина к кислороду постоянно увеличивается. В результате, хотя перенос кислорода осуществляется путем диффузии, скорость этой диффузии несколько возрастает. Таким образом, эффект Бора способствует связыванию кислорода в легких.

Несколько большее значение эффект Бора имеет для переноса O_2 из капилляров в ткани. Поскольку одновременно с выходом кислорода из крови в нее поступает CO_2, кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо. Все эти процессы соответствуют сдвигу на эффективной кривой диссоциации от точки *а* до точки *в* (красная кривая на рис. 22.7, *В*). Снижение сродства гемоглобина к кислороду приводит к еще большему падению содержания оксигемоглобина, и в результате кислород поступает в ткани при относительно высоком P_{O_2} в капилляре. Таким образом, и в *данном случае эффект Бора способствует обмену кислорода.*

Влияние патологических факторов. При ряде патологических состояний наблюдаются изменения в процессах переноса кислорода кровью. Так, существуют заболевания (например, некоторые виды анемий), которые сопровождаются сдвигами кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (реже влево). Причины таких сдвигов окончательно не ясны. Известно, что на форму и угол наклона кривой диссоциации оксигемоглобина оказывают выраженное влияние некоторые фосфорсодержащие органические соединения, концентрация которых в эритроцитах при патологии может изменяться. Наибольший эффект среди таких соединений оказывает **2,3-дифосфоглицерат – 2,3-ДФГ** (рис. 22.7, *Г*) [16, 22]. Сродство гемоглобина к кислороду зависит также от содержания в эритроцитах катионов. Необходимо отметить и влияние патологических сдвигов pH: при повышении pH (*алкалозе*) захват кислорода в легких благодаря эффекту Бора облегчается, но его отдача в тканях затрудняется, а при снижении pH (*ацидозе*) наблюдается обратная картина. Наконец, значительный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево имеет место при *отравлении CO*.

Особенности кривой диссоциации оксигемоглобина у плода. В плаценте, как и в любом другом органе, газообмен осуществляется путем диффузии. В то же время особое внимание следует обратить на различие в сродстве крови матери и плода к кислороду. *При анализе в одинаковых условиях наклон кривой диссоциации оксигемоглобина в крови плода несколько больше*, чем в крови матери, однако in vivo эта разница почти целиком сводится на нет благодаря эффекту Бора (*pH крови плода несколько ниже*, чем pH материнской крови). В связи с этим разница в сродстве крови матери и плода к кислороду практически не отражается на газообмене в плаценте. Такая ситуация наиболее благоприятна для обмена газов, что становится очевидным, если учесть *различия в концентрации гемоглобина* в крови матери и плода [7, 21].

На рис. 22.8 приведены кривые диссоциации оксигемоглобина для крови матери и плода к мо-

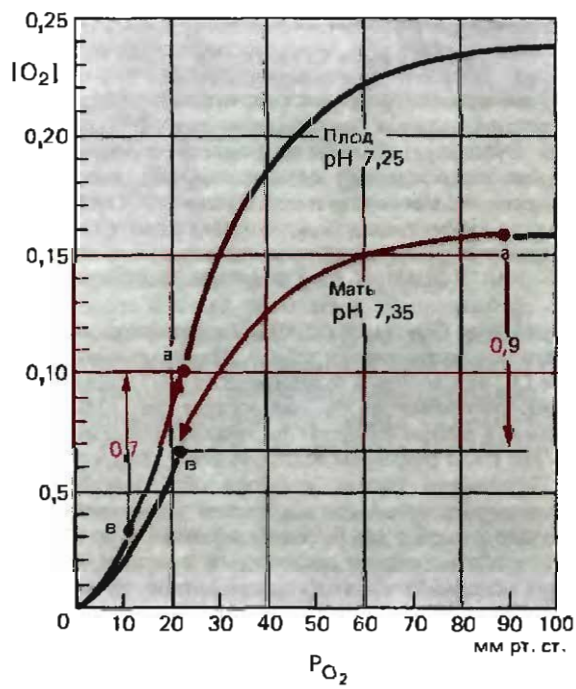


Рис. 22.8. Зависимость концентрации кислорода [O_2] в крови от его напряжения (P_{O_2}) у матери и у плода к моменту рождения. В ходе плацентарного газообмена содержание O_2 в крови матери падает от *а* (в артериальной крови) до *в* (в венозной крови), а в крови плода возрастает от *в'* (в пупочной артерии), до *а'* (в пупочной вене)

менту рождения. При их построении использованы средние значения pH в области плаценты. Поскольку содержание гемоглобина в крови матери и плода различно (120 и 180 г/л соответственно), по оси ординат отложено не насыщение гемоглобина кислородом, а объемное содержание O_2 в крови. Процессам дезоксигенации крови матери и оксигенации крови плода соответствует ход кривых в направлении стрелок между точками *а* и *в* (мать) и *в'* и *а'* (плод). Видно, что при одном и том же напряжении O_2 кровь плода связывает значительно больше кислорода, чем кровь матери. Так, при P_{O_2} = 25 мм рт. ст. (3,3 кПа) содержание O_2 в крови матери составляет 0,08, а в крови плода – 0,11.

Особую роль в плацентарном газообмене играет эффект Бора. В процессе диффузии газов сродство крови матери к кислороду в результате поступления CO_2 снижается, а сродство крови плода повышается (на рис. 22.8 это не показано). Благодаря такому *двойственному влиянию эффекта Бора* скорость обмена кислорода увеличивается.

Связывание гемоглобина с оксидом углерода

Оксид углерода (угарный газ, CO) обладает гораздо большим сродством к гемоглобину, чем кислород. Даже при крайне низких парциальных давлениях CO гемоглобин превращается в карбоксигемоглобин:

$$Hb + CO \rightleftarrows HbCO. \qquad (8)$$

Равновесие этой реакции значительно смещено вправо, поэтому кривая диссоциации карбоксигемоглобина имеет очень крутой наклон. Высокое сродство оксида углерода к гемоглобину обусловлено тем, что CO диссоциирует от Hb гораздо медленнее, чем O_2 [3]. Максимально эффективная концентрация для CO (с. 720) составляет 30 ppm (частей на миллион), что соответствует $F_{CO} = 3 \cdot 10^{-5}$ (0,003 об.%). В артериальной крови человека, пребывающего достаточно долго в среде с таким содержанием CO, на долю HbCO приходится около 5% общего содержания гемоглобина. Парциальные давления CO и O_2, при которых содержание соответственно HbCO и HbO_2 составляет по 5%, соотносятся как 1 : 350. Иными словами, в данных пределах парциальных давлений сродство Hb к CO примерно в *350 раз выше*, чем к O_2.

Токсичность оксида углерода обусловлена именно высоким сродством этого соединения к гемоглобину. CO представляет собой газ без цвета и запаха, образующийся при неполном сгорании органических веществ. Иногда он входит в состав бытового газа; кроме того, он выделяется при работе двигателей внутреннего сгорания. Даже при низких концентрациях CO вытесняет кислород из соединения с гемоглобином, при этом последний теряет способность к переносу O_2. В норме на долю HbCO приходится лишь 1% общего количества гемоглобина в крови; у курильщиков же к вечеру она достигает 20%. Об опасности, которую угарный газ представляет для автомобилистов, говорит тот факт, что на дорогах с особенно интенсивным движением содержание CO в воздухе достигает $3 \cdot 10^{-4}$. При такой концентрации CO шахтерам положено надевать дыхательные аппараты.

Токсичность угарного газа обусловлена не только блокированием гемоглобина, но и другим эффектом. Когда часть гемоглобина превращается в HbCO, *кривая диссоциации оксигемоглобина* (для гемоглобина, еще не блокированного CO) *сдвигается влево* [3] и может в итоге приобретать форму гиперболы. В результате происходит еще большее снижение напряжения O_2 в тканевых капиллярах.

При тяжелом отравлении угарным газом, отличительным признаком которого служит вишнево-красная окраска крови, жизнь пострадавшего можно спасти путем немедленного применения искусственного дыхания, по возможности с чистым кислородом. При этом напряжение кислорода в крови увеличивается, и O_2 частично вытесняет CO из связи с гемоглобином. Рекомендуется также переливание большого количества крови, так как при этом в кровь пострадавшего поступает гемоглобин, способный переносить кислород.

22.3. Перенос CO_2 кровью

Формы транспорта CO_2

Диоксид углерода (CO_2, углекислый газ) – конечный продукт окислительного метаболизма в клетках – переносится с кровью к легким и удаляется через них во внешнюю среду. Подобно кислороду, диоксид углерода может переноситься как в физически *растворенном* виде, так и *в составе химических соединений*. Химическое связывание CO_2 – более сложный процесс по сравнению со связыванием кислорода. Это обусловлено тем, что механизм, отвечающий за *транспорт* CO_2, должен одновременно обеспечивать поддержание постоянства *кислотно-щелочного равновесия* крови и тем самым внутренней среды организма в целом.

Связывание CO_2 [15]. Напряжение CO_2 в артериальной крови, поступающей в тканевые капилляры, составляет 40 мм рт. ст. (5,3 кПа). В клетках же, расположенных около этих капилляров, напряжение CO_2 значительно выше, так как углекислый газ постоянно образуется в процессе метаболизма. В связи с этим физически растворенный CO_2 диффундирует по градиенту напряжения из тканей в капилляры. Здесь некоторое количество углекислого газа остается в растворенном состоянии, но большая часть CO_2 претерпевает ряд химических превращений (рис. 22.9). Прежде всего происходит **гидратация** молекул CO_2 с образованием угольной кислоты, сразу же диссоциирующей на ион бикарбоната и протон:

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \leftrightarrows HCO_3^- + H^+. \qquad (9)$$

В плазме крови эта реакция протекает очень медленно; в эритроците же она ускорена примерно в 10 тыс. раз. Это связано с действием фермента **карбоангидразы** [6, 24]. Поскольку этот фермент

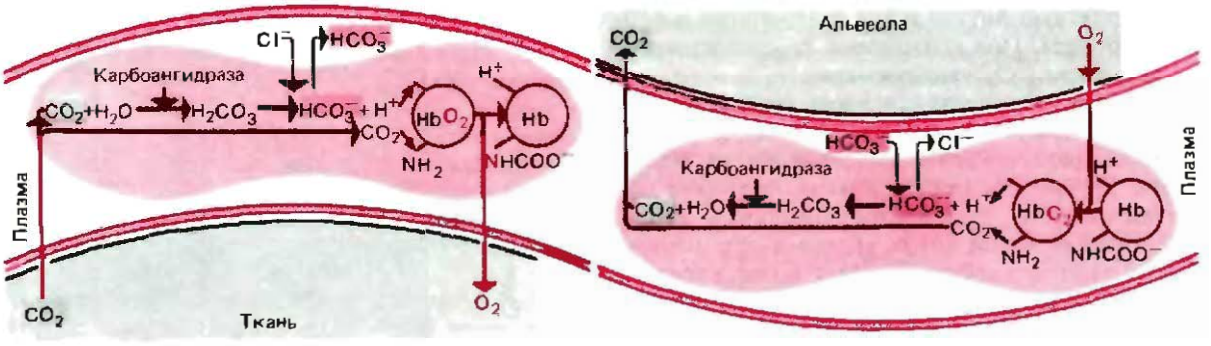


Рис. 22.9. Химические реакции, происходящие и эритроцитах при газообмене в тканях (*слева*) и легких (*справа*)

присутствует только в эритроцитах, практически все молекулы CO_2, участвующие в реакции гидратации, должны сначала проникнуть в эритроциты.

Накопление в эритроците HCO_3^- приводит к тому, что между его внутренней средой и плазмой крови создается диффузионный градиент. Ионы HCO_3^- могут двигаться по этому градиенту лишь в том случае, если при этом не нарушается равновесное распределение электрических зарядов. Поэтому одновременно с выходом каждого иона HCO_3^- должен происходить либо выход из эритроцита одного катиона, либо вход одного аниона. Поскольку мембрана эритроцита практически непроницаема для катионов, но сравнительно легко пропускает небольшие анионы, в обмен на HCO_3^- в эритроцит поступают ионы Cl^-. Этот обменный процесс называют **хлоридным сдвигом** (*сдвигом Хамбургера*).

По мере поступления CO_2 в эритроците образуются не только ионы HCO_3^-, но также ионы H^+. Однако это не приводит к значительным сдвигам pH внутри эритроцита, что обусловлено, в частности, особыми свойствами гемоглобина. Это вещество, будучи амфолитом, обладает значительной *буферной емкостью*. Кроме того, восстановленный гемоглобин обладает *более слабыми кислотными свойствами*, чем оксигемоглобин, поэтому он может присоединять дополнительное количество ионов H^+ (с. 619).

CO_2 может связываться также путем непосредственного присоединения к аминогруппам белкового компонента гемоглобина. При этом образуется остаток карбаминовой кислоты (*карбамат*):

$$Hb{-}NH_2 + CO_2 \rightleftarrows Hb{-}NHCOOH^- + H^+. \quad (10)$$

Гемоглобин, связанный с CO_2, называется **карбаминогемоглобином** (или упрощенно *карбогемоглобином*).

Все эти химические реакции и взаимосвязи между ними представлены на рис. 22.9. В левой части этого рисунка показаны процессы, происходящие в тканевых капиллярах при поступлении CO_2 в кровь. В правой части изображены реакции, протекающие при высвобождении CO_2 в легких; видно, что направление всех реакций здесь противоположное.

Роль разных форм CO_2 в газообмене. В крови, поступающей к тканям, напряжение CO_2 составляет 40 мм рт. ст. Проходя через них, кровь насыщается углекислым газом, и напряжение его в оттекающей из тканей крови достигает в среднем 46 мм рт. ст. При этом 1 л крови поглощает примерно 1.8 ммоль CO_2. Около 12% этого количества остается в физически растворенном виде или в форме недиссоциированной угольной кислоты (H_2CO_3), 11% образует карбаминовое соединение с гемоглобином, 27% транспортируется в виде бикарбоната в эритроцитах, а остальное количество – около 50% – растворено в виде HCO_3^- в плазме. При прохождении крови через легкие CO_2 высвобождается из этих четырех форм в таком же соотношении.

Сатурационные кривые CO_2[1)]

Зависимость содержания CO_2 от его напряжения. Общее содержание диоксида углерода в крови складывается из концентраций физически растворенного CO_2 и форм химически связанного CO_2 – угольной кислоты, карбамата и бикарбоната. Большая часть

[1)] В оригинале эти кривые называются «кривые диссоциации CO_2», и это название достаточно часто встречается в литературе. В то же время оно неверно и затрудняет понимание процессов переноса CO_2 (особенно для студентов, которым в основном и предназначено настоящее пособие), так как CO_2 ни на что не диссоциирует. Поскольку же данные кривые отражают насыщение крови CO_2 при различных значениях его парциального давления, мы используем термин «сатурационные кривые» (saturatio насыщение), предложенный нами в переводе книги Дж. Уэста «Физиология дыхания. Основы» (М.: Мир, 1988). Этот же термин можно использовать для описания кривых насыщения крови кислородом, когда по вертикальной оси отложено не насыщение кислородом гемоглобина, а объемное содержание O_2 в крови. – *Прим. перев.*

CO_2 присутствует внутри и вне эритроцитов в форме бикарбоната. При повышении P_{CO_2} содержание всех этих форм CO_2 увеличивается.

Связь между концентрацией в крови и парциальным давлением CO_2 описывается **сатурационной кривой**, сходной с кривой диссоциации оксигемоглобина. На рис. 22.11 приведены такие кривые для оксигенированной и дезоксигенированной крови. Разница между этими двумя кривыми обусловлена тем, что оксигемоглобин обладает более выраженными кислотными свойствами, чем дезоксигемоглобин, и может поэтому удалять меньше ионов H^+ из раствора за счет их присоединения. Соответственно, чем ниже содержание оксигемоглобина, тем выше степень диссоциации угольной кислоты – процесса, необходимого для непрерывного поглощения CO_2. Кроме того, дезоксигемоглобин более активно, чем оксигемоглобин, связывает CO_2 с образованием карбогемоглобина [6, 20]. Зависимость связывания CO_2 от степени оксигенации гемоглобина называют **эффектом Христиансена–Дугласа–Холдейна** или кратко *эффектом Холдейна.*

Существует принципиальная разница между сатурационными кривыми связывания CO_2 и кривыми диссоциации оксигемоглобина. Кривые диссоциации HbO_2 асимптотически приближаются к максимуму, а связывание CO_2 *не достигает насыщения.* По мере увеличения парциального давления CO_2 количество связанного CO_2 постоянно возрастает, так как образование бикарбоната в крови практически не лимитировано. Поэтому по оси ординат на графиках связывания CO_2 отложены не проценты насыщения, а единицы концентрации (мл CO_2/мл крови или ммоль/л).

Сатурационные кривые CO_2 (рис. 22.10) приложимы только к крови с нормальным кислотно-щелочным равновесием. В условиях метаболического алкалоза либо ацидоза они существенно сдвигаются (рис. 22.16).

Физиологическое значение эффекта Христиансена–Дугласа–Холдейна. При рассмотрении процессов поступления CO_2 в кровь из тканей и его высвобождения в легких следует помнить о том, что эти процессы происходят одновременно с обменом O_2. Изменения в насыщении гемоглобина кислородом влияют на связывание CO_2 кровью и тем самым на его обмен.

К тканевым капиллярам обычно притекает полностью оксигенированная кровь (точка *а* на рис. 22.10). По мере того как кровь проходит через капилляры и кислород выходит из нее в ткани, способность крови поглощать CO_2 увеличивается. Таким образом, эффект Христиансена–Дугласа–Холдейна способствует поглощению CO_2 кровью в тканях.

В легких происходят обратные процессы. В результате того, что в кровь поступает кислород, ее сродство к углекислому газу снижается, и тем самым облегчается диффузия CO_2 в альвеолы. Происходящие при этом изменения соответствуют сдвигу от точки *в* до точки *а* на красной кривой (рис. 22.10). Эта кривая, отражающая процессы обмена CO_2 в легких и тканях, называется *эффективной сатурационной кривой* CO_2. Итак, мы убедились в том, что как при поступлении CO_2 в кровь из тканей, так и при выделении его в легких *эффект Христиансена–Дугласа–Холдейна способствует диффузионному обмену этого газа.*

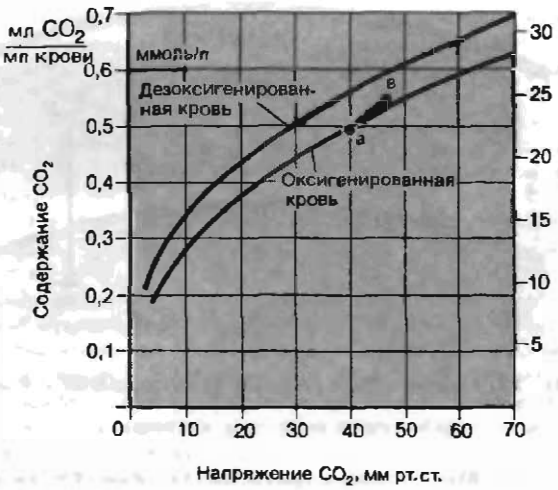


Рис. 22.10. Кривые содержания CO_2 в оксигенированной и дезоксигенированной крови. Красная кривая («эффективная кривая связывания CO_2»), соединяющая точки *а* (артериальная кровь) и *в* (венозная кровь), отражает фактический газообмен

22.4. Кислотно-щелочное равновесие крови

pH крови

Кислоты и основания. Согласно определению Бренстеда, *кислотами* называют такие вещества, которые в растворах отдают ионы водорода (**доноры протонов**), а основаниями – вещества, связывающие эти ионы (**акцепторы протонов**). Подобное определение оказалось особенно плодотворным в области биологических наук. Рассмотрим с этих позиций *реакцию диссоциации*

$$HA \rightleftarrows H^+ + A^-. \qquad (11)$$

При протекании этой реакции в прямом направлении (слева направо) HA представляет собой *кислоту*. Когда эта реакция в определенных условиях осуществляется в обратном направлении, анион A^- является по определению *основанием* (он связывает

ионы водорода). A^- в данном случае называют *сопряженным основанием*. Между реакциями диссоциации и ассоциации существует равновесие, подчиняющееся *закону действующих масс*. В случае сильных кислот, например HCl, равновесие в реакции (11) значительно смещено вправо. Если же HA представляет собой слабую кислоту, то диссоциация происходит не полностью. Степень ее зависит от константы равновесия (рис. 22.11).

Показатель pH. Кислотность или щелочность раствора зависит от содержания в нем свободных ионов водорода. Показателем этого содержания служит величина pH. По определению *pH представляет собой отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов* H^+:

$$pH = -\lg [H^+]. \qquad (12)$$

Таким образом, если pH 7 (нейтральная реакция среды), то концентрация ионов H^+ $[H^+]$ равна 10^{-7} моль/л. При увеличении кислотности раствора его pH снижается.

Показатель pH был вначале предложен для технических целей, однако оказалось, что он имеет особое значение для живых объектов. Дело в том, что *электрохимический потенциал* ионов пропорционален не их концентрации, а логарифму этой концентрации. В связи с этим можно предполагать, что степень возбуждения рецепторов, участвующих в поддержании кислотно-щелочного равновесия в организме человека или животного, пропорциональна не концентрации ионов H^+, а величине pH.

Измерение pH. pH раствора можно определить либо при помощи *индикаторов*, либо *электрометрически*. Большинство индикаторов представляет собой очень слабые кислоты или основания, диссоциирующие при определенных значениях pH и изменяющие при этом свой цвет. Для более точного и непрерывного измерения pH широко применяется электрометрическая регистрация (прибор pH-метр) с помощью *стеклянного электрода*. Такой электрод обычно имеет шарообразно расширенный конец из специального стекла, пропускающего ионы H^+. Внутри электрод заполнен буферным раствором. При погружении электрода в раствор по две стороны стеклянной мембраны создается разность потенциалов, величина которой в соответствии с уравнением Нернста (с. 13) зависит от pH исследуемого раствора. Эта разность потенциалов фиксируется с помощью неполяризующегося электрода. В настоящее время в pH-метрах используют простые в обращении датчики, в которых измерительный электрод и электрод сравнения заключены в единую оболочку. После усиления электрический сигнал подается на шкалу или электронное табло. Перед началом измерения прибор должен быть откалиброван при помощи *стандартных буферных растворов*.

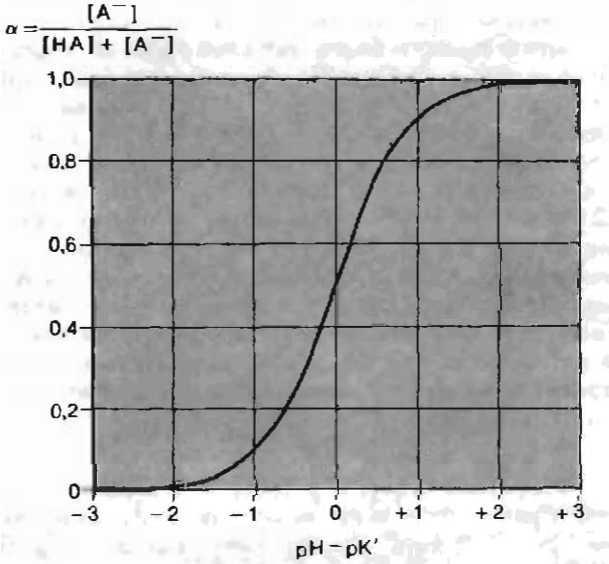


Рис. 22.11. Зависимость степени диссоциации слабой кислоты от pH. pK′ – отрицательный логарифм константы равновесия K′. Для получения подобных буферных кривых к раствору последовательно добавляют кратные количества H^+ или OH^- и измеряют pH после каждой добавки

Постоянство pH артериальной крови. *pH артериальной крови человека (при 37 °C) колеблется в пределах от 7,37 до 7,43, составляя в среднем 7,40.* Необходимо уточнить, что эти значения характерны для *плазмы* крови (стеклянный электрод, погруженный в кровь, соприкасается именно с плазмой). В эритроците величину pH измерить трудно. Как было установлено, внутри эритроцита она составляет примерно 7,2–7,3, т. е. отличается от pH плазмы. Как правило, термин «pH крови» относится к pH плазмы.

Характерная для крови человека слабощелочная реакция поддерживается в очень узких пределах, несмотря на постоянно изменяющееся поступление в кровь кислых продуктов метаболизма. Такое постоянство чрезвычайно важно для правильного протекания обменных процессов в клетках, так как деятельность всех ферментов, участвующих в метаболизме, зависит от pH. При патологических сдвигах pH крови активность разных ферментов изменяется в разной степени, и в результате точное взаимодействие между реакциями обмена может нарушиться. В регуляции кислотно-щелочного равновесия (т. е. в поддержании постоянства pH крови) участвует несколько механизмов. К ним относятся *буферные свойства крови, газообмен в легких и выделительная функция почек*.

Буферные свойства крови

Общее понятие о буферных системах. Прежде всего необходимо вспомнить, что реакции диссоциации слабой кислоты HA на ионы водорода H^+ и сопряженное основание A^- подчиняются закону действующих масс. Кинетику таких реакций описывает уравнение

$$\frac{[H^+]\,[A^-]}{[HA]} = K', \qquad (13)$$

где величины, приведенные в квадратных скобках,– молярные концентрации веществ, участвующих в реакции; K' – константа равновесия, или диссоциации (знак ′ означает, что данная величина вычислена с учетом особых параметров раствора, например ионной силы). Если содержание ионов H^+ повышается, то для сохранения равновесия в соответствии с законом действующих масс должна увеличиваться и концентрация недиссоциированной кислоты. Это означает, что степень диссоциации кислоты несколько уменьшается, и происходит связывание свободных ионов H^+, добавленных в раствор. В результате pH изменяется меньше, чем следовало бы ожидать, исходя из количества добавленных ионов H^+. Столь же незначительные сдвиги pH происходят и при снижении $[H^+]$. *Нивелировка влияния добавленных в раствор ионов H^+ или OH^- называется буферным эффектом.*

Для количественной оценки буферного эффекта можно прологарифмировать уравнение (13) и взять отрицательные логарифмы всех величин:

$$-\lg [H^+] = -\lg K' - \lg \frac{[HA]}{[A^-]}, \qquad (14)$$

$$pH = pK' + \lg \frac{[A^-]}{[HA]}. \qquad (15)$$

Подобное уравнение для буферных систем, выведенное из закона действующих масс, называется **уравнением Гендерсона–Гассельбальха.** Величина pK', так же как и K', – константа, характеризующая свойства системы ($pK' = -\lg K'$). Уравнение (15) можно представить в следующем виде:

$$pH = pK' + \lg \frac{\alpha}{1-\alpha}, \qquad (16)$$

где

$$\alpha = \frac{[A^-]}{[HA] + [A^-]}.$$

Величина α, называемая *степенью диссоциации*, равна отношению концентрации сопряженного основания $[A^-]$ к сумме концентраций кислоты и основания ($[HA] + [A^-]$). Кривая, представленная на рис. 22.11, отражает зависимость между степенью диссоциации α и pH буферного раствора. Из этой кривой видно, что степень диссоциации может изменяться лишь в ограниченных пределах pH, равных $pK' \pm 2$. Буферные свойства раствора проявляются лишь в этих пределах pH.

Показателем способности системы, состоящей из слабой кислоты и сопряженного основания, создавать буферный эффект служит **буферная емкость** – величина, равная соотношению между количеством ионов H^+ или OH^-, добавленных в раствор, и изменением pH. Буферная емкость наиболее высока в области крутого наклона буферной кривой и максимальна при $pH = pK'$ (рис. 20.11). Таким образом, *буферная емкость раствора зависит от его концентрации и от разницы между pH и pK' этого раствора.*

Бикарбонатный буфер. Из имеющихся в крови буферных систем рассмотрим прежде всего бикарбонатную систему. Она включает относительно слабую угольную кислоту, образующуюся при гидратации CO_2, и бикарбонат в качестве сопряженного основания:

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-. \quad (17)$$

Уравнение Гендерсона–Гассельбальха для суммарной реакции имеет следующий вид:

$$pH = pK' + \lg \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}. \qquad (18)$$

Величину $[CO_2]$ можно заменить величиной напряжения CO_2 (P_{CO_2}):

$$pH = pK' + \lg \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 \cdot P_{CO_2}}. \qquad (19)$$

Размерность коэффициента 0,03 – это ммоль × $л^{-1}$ × × мм рт. ст.$^{-1}$, поэтому его можно использовать лишь тогда, когда $[HCO_3^-]$ выражена в единицах ммоль/л, а P_{CO_2} – в мм рт. ст.

При ионной силе плазмы pK' составляет 6,1. Казалось бы, при таком различии между pK' и pH крови (7,4) емкость бикарбонатного буфера должна быть невелика. Однако на самом деле бикарбонатная система играет большую роль в создании общей буферной емкости крови, так как буферный эффект этой системы существенно увеличивается благодаря ее тесной связи с дыханием. Механизмы, направленные на поддержание напряжения CO_2 в артериальной крови (40 мм рт. ст.), способствуют созданию высокой концентрации HCO_3^- в плазме (24 ммоль/л). Иными словами, регулируя напряжение CO_2 в крови, дыхательная система обеспечивает *высокое содержание компонентов буферной системы.* Кроме того, органы дыхания вместе с бикарбонатным буфером образуют «открытую систему», в которой напряжение CO_2 (а следовательно, и pH крови) может регулироваться путем изменения вентиляции легких.

Фосфатный буфер. В фосфатной буферной системе, образованной неорганическими фосфатами крови, *роль кислоты играет одноосновный фосфат $H_2PO_4^-$, а роль сопряженного основания – двухосновный фосфат HPO_4^{2-}.* Величина pK' фосфатного буфера (6,8) сравнительно близка к pH крови, однако емкость данного буфера невелика по причине низкого содержания фосфата в крови.

Белковый буфер. Буферные свойства белков кро-

ви обусловлены способностью аминокислот ионизироваться. Концевые карбокси- и аминогруппы белковых цепей играют в этом отношении незначительную роль, так как таких групп мало и их pK' существенно отличаются от pH крови. *Значительно больший вклад в создание буферной емкости белковой системы вносят боковые группы, способные ионизироваться, и особенно имидазольное кольцо гистидина.*

К буферным белкам относятся как **белки плазмы** (в частности, *альбумин*), так и содержащийся в эритроцитах **гемоглобин**. На долю последнего приходится большая часть буферной емкости белковой системы, что связано как со значительной концентрацией гемоглобина, так и с относительно высоким содержанием в нем гистидина.

Особенно наглядно роль гемоглобина в создании буферной емкости крови можно показать, если сравнить сдвиги pH в плазме и цельной крови, вызываемые одинаковыми изменениями напряжения CO_2. Результаты такого сравнения удобно представить в виде *графика зависимости pH от* $[HCO_3^-]$, на который нанесены кривые для постоянного напряжения CO_2, рассчитанные в соответствии с уравнением Гендерсона–Гассельбальха [уравнение (19)]. Измерив при разных значениях напряжения CO_2 pH и содержание HCO_3^- в плазме и в **цельной крови**, где происходит обмен ионов между плазмой и эритроцитами, строят так называемые *равновесные кривые* CO_2 для **изолированной плазмы** и **цельной крови** (рис. 22.12). Чем круче наклон кривой для цельной крови, тем больший вклад вносит в буферную емкость крови гемоглобин, и чем больше угол наклона кривой буферной емкости, тем меньше изменения pH при данном увеличении или уменьшении напряжения CO_2.

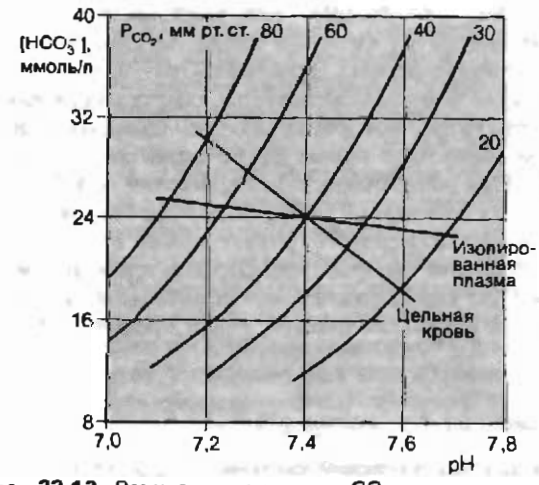


Рис. 22.12. Равновесные кривые CO_2 для изолированной плазмы и цельной крови. По оси ординат - содержание в плазме бикарбоната, по оси абсцисс pH. Приведены также кривые для постоянного напряжения CO_2. Поскольку в цельной крови между плазмой и эритроцитами происходит обмен ионами, буферная емкость плазмы добавляется к буферной емкости гемоглобина и наклон соответствующей равновесной кривой становится круче

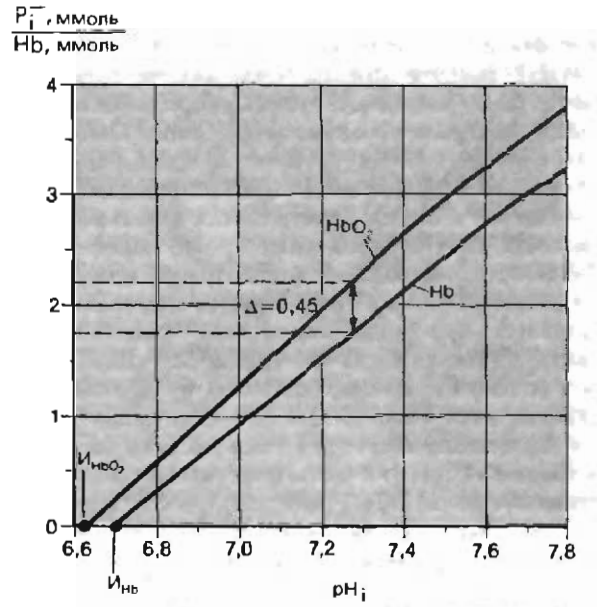


Рис. 22.13. Буферные кривые для недиффундирующих буферных систем эритроцита на основе гемоглобина (при незначительном участии АТР и 2,3-ДФГ) (по [19] с изменениями). По оси ординат - отношение содержания недиффундирующих буферных анионов P_i^- к содержанию гемоглобина; по оси абсцисс – pH внутри эритроцита. $И_{HbO_2}$ и $И_{Hb}$ изоэлектрические точки. Благодаря тому что буферная кривая для Hb смещена вправо относительно буферной кривой для HbO_2, при полной дезоксигенации гемоглобина 1 ммоль Hb может дополнительно связывать 0,45 ммоль H^+ без изменения pH внутри эритроцита

Гемоглобин играет также важную роль в буферной емкости крови благодаря изменению его кислотных свойств при оксигенации и дезоксигенации. Эта зависимость выражена на рис. 22.13, где приведены буферные кривые (кривые титрования) для недиффундирующих буферных систем эритроцита на основе гемоглобина в оксигенированном и дезоксигенированном состояниях. Видно, что в *физиологическом диапазоне pH оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем дезоксигемоглобин.* Такая разница обусловлена главным образом влиянием кислорода, связанного с железом, на связывание H^+ соседними имидазольными группами гистидина. Благодаря этому влиянию гемоглобин, освобождая в тканях кислород, приобретает бо́льшую способность к связыванию ионов H^+, образующихся при одновременном поглощении CO_2. При поглощении кислорода кровью в легких происходят обратные процессы. Таким образом, *обмен* O_2 *усиливает буферный эффект гемоглобина.*

Буферные основания. Буферные свойства крови обусловлены суммарным эффектом всех анионных

групп слабых кислот; важнейшими из них являются бикарбонат и анионные группы белков («протеинаты»). Все эти анионы, обладающие буферными эффектами, называют *буферными основаниями* (по международной номенклатуре – buffer bases, BB) [10].

На рис. 22.14 приведены концентрации различных ионов в плазме, эритроцитах и цельной крови человека (для артериальной крови). Высота столбиков пропорциональна концентрации ионов. Верхняя часть столбиков, относящихся к анионам, соответствует буферным основаниям (темно-красный цвет), а нижняя часть – всем анионам сильных кислот (кроме Cl^-), не обладающих буферными свойствами, таким как SO_4^{2-} и органические анионы (обозначенные вместе X^-). Из рисунка видно, что в плазме основную часть буферных оснований составляют ионы HCO_3^-, а в эритроцитах – протеинаты. В цельной крови более чем 1/3 всех анионов обладают буферным действием.

Концентрация буферных оснований в артериальной крови составляет примерно *48 ммоль/л*. Очень важно, что эта величина не изменяется при сдвигах напряжения CO_2. Рассмотрим причины такого постоянства. Предположим, например, что напряжение CO_2 возрастает. При этом образуются равные количества H^+ и HCO_3^-. Ионы H^+ почти полностью связываются протеинатами, переходящими при этом в недиссоциированную форму. В результате концентрация протеинатов снижается настолько, насколько увеличивается концентрация бикарбоната (рис. 22.15).

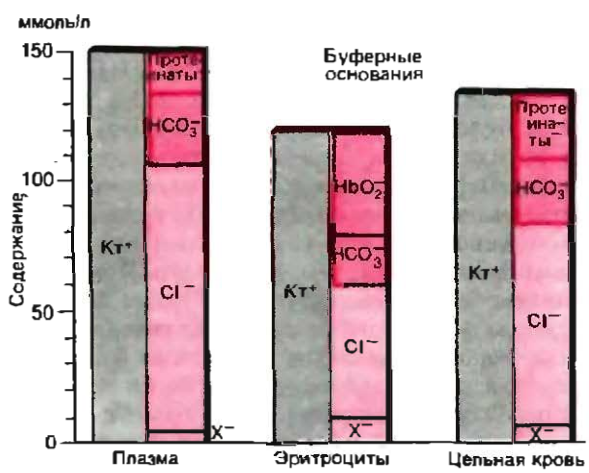


Рис. 22.14. Содержание ионов в плазме, эритроцитах и цельной крови. К буферным основаниям относятся анионы буферных систем (темно-красный столбик); фосфаты не изображены, так как их содержание очень низко. X^- – анионы всех сильных кислот, не обладающих буферными свойствами, за исключением Cl^-; Kt^+ – суммарная концентрация катионов

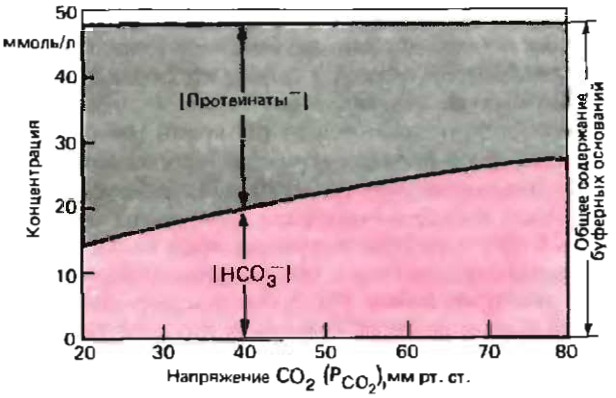


Рис. 22.15. Зависимость концентраций протеинатов и бикарбоната от P_{CO_2}. Суммарное содержание двух буферных оснований остается постоянным (в норме – 48 ммоль/л)

Подобные концентрационные сдвиги в буферных системах не взаимоуравновешиваются полностью, так как некоторые протоны остаются в свободной форме, изменяя тем самым pH. Так, если P_{CO_2} возрастает от 40 до 50 мм рт. ст., то pH внутри эритроцитов снижается на 0,06, а в плазме – на 0,1. Это означает, что концентрация ионов H^+ увеличивается примерно на 10^{-5} ммоль/л. Однако этот сдвиг очень мал и не влияет на характер графика, приведенного на рис. 22.15.

Поскольку *суммарная концентрация буферных оснований крови не зависит от* P_{CO_2}, по ней можно судить о сдвигах кислотно-щелочного равновесия, вызванных увеличением или уменьшением содержания *нелетучих кислот* в крови. Отклонение концентрации буферных оснований от нормального уровня (48 ммоль/л) называется **избытком оснований** (по международной номенклатуре – **base excess, BE**). Таким образом, в норме BE по определению равен нулю. При патологическом увеличении содержания буферных оснований BE становится положительным, а при снижении – отрицательным. В последнем случае можно использовать термин **«дефицит оснований»**, так как выражение *«отрицательный избыток оснований»* с семантической точки зрения бессмысленно.

Механизмы регуляции pH

Вклад дыхательной системы. Одна из функций дыхательной системы состоит в удалении CO_2 – конечного продукта метаболизма, образующегося в больших количествах. В состоянии покоя организм выделяет 230 мл CO_2/мин, или около 15 тыс. ммоль в сутки. В то же время при удалении из крови «летучего» ангидрида угольной кислоты в ней исчезает примерно эквивалентное число ионов H^+. Таким образом, дыхание играет чрезвычайно

важную роль в поддержании кислотно-щелочного равновесия.

Особое значение для компенсации сдвигов в кислотно-щелочном равновесии имеет *регуляция дыхания*. Так, если в результате нарушений обмена кислотность крови увеличивается, то повышение содержания H^+ приводит к возрастанию легочной вентиляции (*гипервентиляции*); при этом молекулы CO_2, образующиеся в реакции $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$, выводятся в большом количестве, и pH возвращается к нормальному уровню. Напротив, увеличение содержания оснований сопровождается *гиповентиляцией*; в результате напряжение CO_2 и концентрация ионов H^+ возрастают, и сдвиг реакции крови в щелочную сторону частично или полностью компенсируется.

Роль почек. Кроме легких в регуляции кислотно-щелочного равновесия участвуют почки. Их функция состоит в удалении *нелетучих кислот*, главным образом серной кислоты. Почки должны удалять в сутки *40–60 ммоль ионов* H^+, накапливающихся за счет образования нелетучих кислот. Если содержание таких кислот возрастает, то при нормальном функционировании почек выделение H^+ с мочой может значительно увеличиваться. В результате pH крови возвращается к нормальному уровню. Напротив, при повышении pH выведение почками H^+ уменьшается, что также способствует поддержанию кислотно-щелочного равновесия.

Процесс выделения ионов H^+ осуществляется в почечных канальцах при взаимодействии канальцевого фильтрата, клеток канальцев и капиллярной крови. В канальцевой моче большая часть ионов H^+ связывается с HPO_4^{2-} и NH_3, и лишь небольшое их количество выделяется с мочой в виде свободных протонов. Происходящие при этом химические превращения и обменные процессы приводят к обратному поступлению ионов HCO_3^- в кровь.

Ацидоз и алкалоз. При ряде патологических состояний в крови накапливаются такие большие количества кислот или оснований, что описанные выше регуляторные механизмы (буферные системы крови, дыхательная и выделительная системы) уже не могут поддерживать pH на постоянном уровне. В зависимости от того, в какую сторону изменяется реакция крови, различают два типа нарушений кислотно-щелочного равновесия. Понижение pH крови по сравнению с нормальным уровнем ($pH < 7{,}37$) называется **ацидозом**, а повышение ($pH > 7{,}43$) – **алкалозом**. Каждый из этих двух типов подразделяется еще на несколько разновидностей в зависимости от причины сдвига pH. Такие сдвиги могут наступать при изменениях вентиляции легких (поражения легких могут сопровождаться увеличением напряжения CO_2 в крови, а гипервентиляция приводит к снижению этого напряжения). Подобные состояния называют **дыхательным (респираторным) ацидозом** или **алкалозом**. При нарушениях обмена веществ (например, при сахарном диабете) в крови могут накапливаться нелетучие кислоты; напротив, поступление в кровь оснований или потеря HCl (при рвоте) могут сопровождаться уменьшением содержания этих кислот. Такие состояния называют *метаболическим ацидозом* или *алкалозом*. Поскольку pH крови может изменяться также при поражениях почек, сдвиги кислотно-щелочного равновесия, обусловленные почечными или обменными нарушениями, объединяют под названием **нереспираторный ацидоз** или **алкалоз**.

Критерии первичных нарушений кислотно-щелочного равновесия. *Признаками, позволяющими отличить респираторные нарушения кислотно-щелочного равновесия от нереспираторных, служат напряжение CO_2 (P_{CO_2}) в крови и избыток оснований (BE).* Для респираторных нарушений характерно повышение или понижение P_{CO_2} без предварительного изменения концентрации буферных оснований ($BE = 0$). Напротив, при нереспираторных нарушениях P_{CO_2} вначале не изменяется, тогда как BE сдвигается в ту или иную сторону. Если содержание нелетучих кислот в крови повышается (метаболический ацидоз), то эти кислоты связывают некоторое количество буферных оснований (наступает дефицит оснований); при понижении же содержания

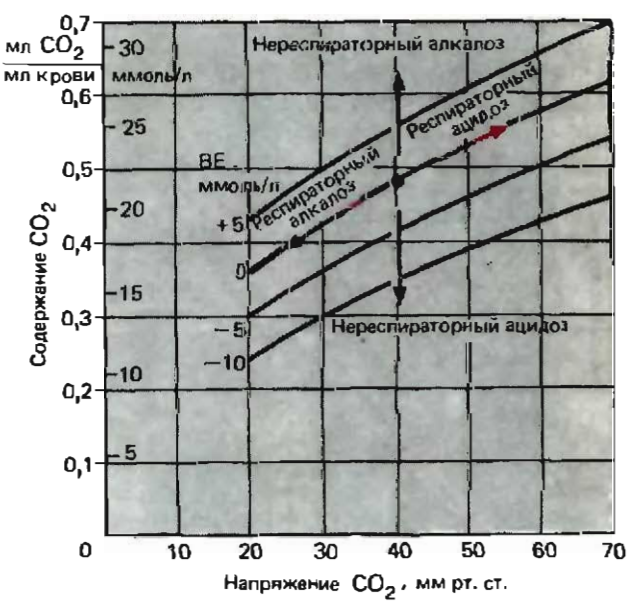


Рис. 22.16. Сатурационные кривые CO_2 для различных значений избытка оснований (BE). Нереспираторные (метаболические) нарушения кислотно-щелочного равновесия приводят к сдвигу этих кривых и вследствие этого к существенным изменениям общего содержания CO_2 в крови. При нарушениях дыхания зависимость содержания CO_2 от его парциального давления описывается кривой для случая $BE = 0$

этих кислот (метаболическом алкалозе) концентрация буферных оснований возрастает (положительный BE).

Нереспираторные нарушения оказывают заметное влияние на содержание CO_2 в крови, так как они связаны с изменениями $[HCO_3^-]$. Этот эффект хорошо иллюстрируют **сатурационные кривые** CO_2 для разных значений избытка оснований (BE) (рис. 22.16). В случае нереспираторного ацидоза (дефицит оснований) кривая сдвигается в сторону уменьшения содержания CO_2, а при нереспираторном алкалозе – в противоположную сторону. Напротив, при *респираторном нарушении* не происходит предварительного изменения формы или положения сатурационной кривой CO_2.

Отличительные признаки четырех типов нарушений кислотно-щелочного равновесия суммированы на рис. 22.17. По оси ординат отложен избыток оснований, а по оси абсцисс – pH. Приведены кривые для постоянных значений напряжения CO_2. Нормальные диапазоны pH, BE и P_{CO_2} ограничены красными линиями. Таким образом, области слева от белой вертикальной полосы соответствуют *ацидозу*, а справа – *алкалозу*. Красные полосы помечены в соответствии с типом респираторных и нереспираторных нарушений (типы указаны). Причину и тип нарушения кислотно-щелочного равновесия в конкретном случае можно определить, найдя точку, соответствующую значениям BE и pH. Так, если

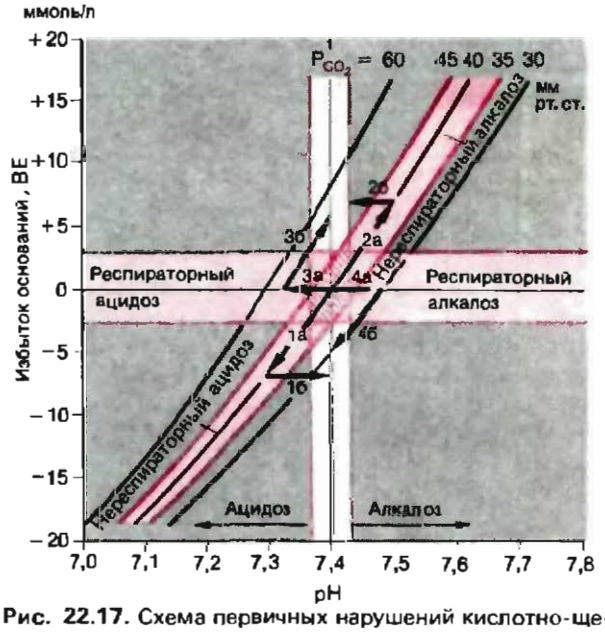


Рис. 22.17. Схема первичных нарушений кислотно-щелочного равновесия и путей их компенсации. Красные линии ограничивают нормальные пределы BE, pH и P_{CO_2}. Заштрихованная область соответствует нормальному кислотно-щелочному равновесию; стрелки с буквой а указывают первичные нарушения кислотно-щелочного равновесия; стрелки с буквой б – включение компенсаторных механизмов

(в артериальной крови) BE = 0 ммоль/л, а P_{CO_2} = = 60 мм рт. ст., то это респираторный ацидоз; если же BE = −15 ммоль/л, а P_{CO_2} = 40 мм рт. ст., то это указывает на метаболический (точнее, нереспираторный) ацидоз.

Компенсация первичных нарушений кислотно-щелочного равновесия. Во многих случаях первичные нарушения кислотно-щелочного равновесия могут быть более или менее быстро скомпенсированы, т. е. в ответ на изменения pH в ту или иную сторону включаются механизмы, восстанавливающие нормальное значение этого параметра (или хотя бы уменьшающие сдвиг). Все эти механизмы уже были нами рассмотрены (с. 621):

1. **Первичные нереспираторные нарушения** кислотно-щелочного равновесия компенсируются за счет изменения вентиляции легких. В случае же, если они обусловлены метаболическими причинами, дополнительно включаются почечные механизмы компенсации.
2. **Первичные респираторные нарушения** компенсируются почечными механизмами, направленными на изменение выделения H^+ или задержки HCO_3^-.

Все эти варианты проиллюстрированы на рис. 22.17. Рассмотрим прежде всего **первичный нереспираторный ацидоз** (стрелка 1а). По мере накопления в крови нелетучих кислот содержание буферных оснований снижается, и pH падает. Уменьшение pH приводит к гипервентиляции, вследствие чего напряжение CO_2 в крови уменьшается. Этот компенсаторный эффект отражен на схеме (стрелка 1б). Если в результате снижения P_{CO_2} pH крови возвращается к нормальному уровню, то можно говорить о *полностью компенсированном* нереспираторном ацидозе. Если же, несмотря на уменьшение P_{CO_2}, pH остается пониженным, то имеет место *не полностью (частично) компенсированный* нереспираторный ацидоз. При нереспираторном алкалозе (стрелка 2а) увеличение содержания буферных оснований компенсируется за счет увеличения P_{CO_2}, вызванного гиповентиляцией (стрелка 2б). Однако степень снижения вентиляции в этом случае лимитируется потребностью организма в кислороде, поэтому такая компенсация обычно бывает неполной. При **первичном респираторном ацидозе** (стрелка 3а), обусловленном, например, нарушениями функции легких, повышается напряжение CO_2 в крови. В ответ на это спустя определенный латентный период включается почечный механизм задержки оснований. В результате содержание буферных оснований в крови повышается, и pH возвращается к нормальному уровню (стрелка 3б). Напротив, при **первичном респираторном алкалозе** (стрелка 4а), характеризующемся понижением P_{CO_2}, восстановление нормальной величины pH происходит за счет компенса-

торного снижения содержания буферных оснований (стрелка 4б).

Оценка кислотно-щелочного равновесия

Диагностические критерии. Оценка кислотно-щелочного равновесия имеет большое значение в клинической практике. Для такой оценки необходимо измерить ряд показателей, позволяющих выявить у больного *ацидоз* либо *алкалоз* и судить о том, является ли он респираторным или нереспираторным. Заключение о состоянии кислотно-щелочного равновесия позволяет выбрать правильное лечение [4, 5, 8, 10]. Необходимо измерить следующие показатели *артериальной крови.*

1. pH. По величине pH можно судить о том, является содержание ионов H^+ в крови нормальным (pH 7,37–7,43) или сдвинуто в ту либо иную сторону. В то же время нормальное значение pH еще не позволяет с уверенностью говорить об отсутствии нарушения кислотно-щелочного равновесия, так как в этом случае нельзя исключить компенсированный ацидоз либо алкалоз.

2. P_{CO_2}. Повышение или снижение напряжения CO_2 по сравнению с его нормальным уровнем (35–45 мм рт. ст.) служит признаком респираторного нарушения кислотно-щелочного равновесия.

3. *Избыток оснований (BE).* По величине BE можно сделать вывод о наличии нереспираторного нарушения кислотно-щелочного равновесия. Изменения этой величины (норма от −2,5 до +2,5 ммоль/л) непосредственно отражают снижение или увеличение содержания нелетучих кислот в крови.

4. *Стандартный бикарбонат.* В качестве показателя нереспираториого нарушения кислотно-щелочного равновесия иногда используют так называемый «стандартный бикарбонат». Эта величина соответствует содержанию бикарбоната в плазме крови, полностью насыщенной кислородом и уравновешеиной с газовой смесью (P_{CO_2} = = 40 мм рт. ст.) при 37 °С. В норме «стандартный бикарбонат» равен 24 ммоль/л. Этот показатель не отражает буферный эффект белков, поэтому он сравнительно малоинформативен.

В табл. 22.3 приведена сводка первичных и вторичных изменений трех основных параметров, по совокупности которых можно сделать окончательное заключение о состоянии кислотно-щелочного равновесия.

Методы оценки кислотно-щелочного равновесия. Общепризнанным методом оценки кислотно-щелочного равновесия служит методом Аструпа, при котором одновременно с показателями этого равновесия в крови определяют напряжение CO_2 [10]. Прежде всего две порции исследуемой крови приводят *в равновесие с двумя газовыми смесями* известного состава, различающимися по парциальному давлению CO_2. Измеряют pH в каждой порции крови. При этом получают два набора значений pH и P_{CO_2} и наносят их в виде двух точек на предварительно построенный график (рис. 22.18). Прямая, проходящая через две точки (А и Б), отражает состояние кислотно-щелочного равновесия крови. Затем измеряют pH артериальной крови

Таблица 22.3. Изменения основных параметров кислотно-щелочного равновесия при его нарушениях. Двойные стрелки – направления первичных сдвигов; тонкие стрелки направления вторичных компенсаторных сдвигов (↑ повышение; ↓ – снижение)

	pH	BE	P_{CO_2}
Нереспираторный ацидоз	⇓	⇓	↓
Нереспираторный алкалоз	⇑	⇑	↑
Респираторный ацидоз	⇓	↑	⇑
Респираторный алкалоз	⇑	↓	⇓

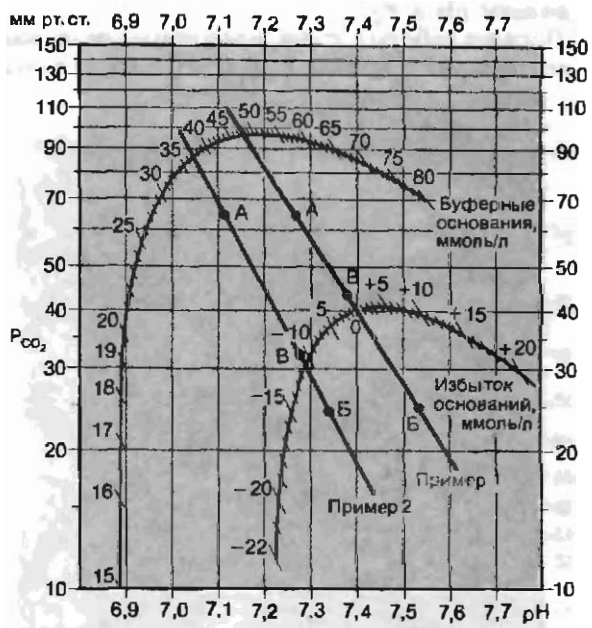


Рис. 22.18. Номограмма для определения напряжения CO_2 и оценки кислотно-щелочного равновесия по методу Аструпа [10]. Координаты точек А и Б определяют путем измерения pH крови, уравновешенной с газовыми смесями, значения P_{CO_2} в которых известны. На прямой, соединяющей две эти точки, находят точку В, соответствующую фактическому pH крови. По проекции точки В на ось ординат находят фактическое значение P_{CO_2}. Для определения величины BE продолжают прямую АБ до пересечения со шкалой избытка оснований. Пример 1 (красная прямая): P_{CO_2} = 44 мм рт. ст., pH 7,37, BE = 0 ммоль/л; диагноз – нормальное кислотно-щелочное равновесие. Пример 2 (черная прямая): P_{CO_2} = = 32 мм рт. ст., pH 7,28, BE = −11 ммоль/л; диагноз – частично компенсированный нереспираторный ацидоз

больного и находят на полученной прямой точку, соответствующую измеренной величине pH (B). По проекции этой точки на ось ординат узнают *фактическое напряжение* CO_2 в крови. По точкам пересечения прямой с соответствующими осями определяют концентрацию *буферных оснований* и *избыток оснований*. Так, красная прямая на рис. 22.18 соответствует нормальному состоянию кислотно-щелочного равновесия, а черная – нереспираторному ацидозу (BE = −11 ммоль/л), частично компенсированному за счет снижения напряжения CO_2 (P_{CO_2} = = 32 мм рт. ст.; точка B на черной кривой).

В последнее время появилась возможность непосредственно измерять напряжение CO_2 в небольшом объеме крови при помощи полярографических электродов (с. 593). Поскольку, имея значения P_{CO_2} и pH, можно определить BE (третий показатель, используемый при оценке кислотно-щелочного равновесия), при этом способе не требуется уравновешивать кровь с газовой смесью [28]. На рис. 22.19 приведены номограммы для определения BE по величинам pH и P_{CO_2}.

Порядок работы с этими номограммами состоит в следующем. На шкалах P_{CO_2} и pH находят точки, соответствующие измеренным значениям этих показателей. Через эти точки проводят прямую линию и по точке ее пересечения со шкалой BE определяют избыток оснований. Так, в примере, приведенном на рис. 22.19, P_{CO_2} = 32 мм рт. ст. и pH 7,28; отсюда BE = −11 ммоль/л. Следовательно, у больного имеет место частично компенсированный нереспираторный ацидоз (как в примере 2 на рис. 22.18).

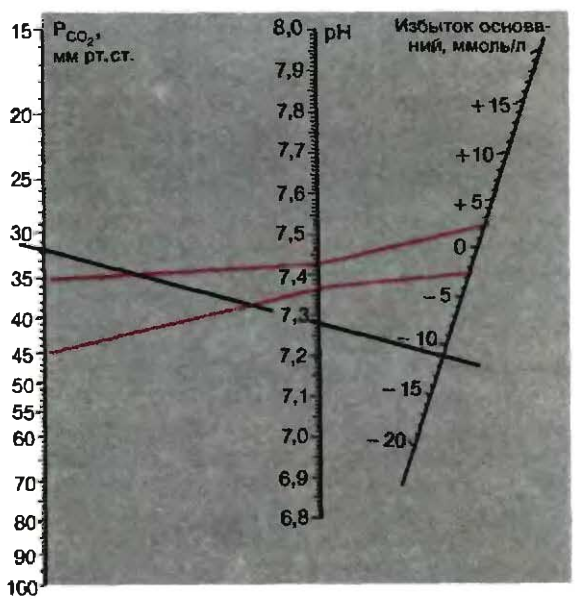


Рис. 22.19. Номограмма для определения BE при непосредственном измерении P_{CO_2} и pH. По шкалам P_{CO_2} и pH находят точки, соответствующие измеренным значениям этих показателей. Через эти точки проводят прямую до пересечения с правой шкалой; в точке пересечения читают величину BE крови. Красные линии соответствуют пределам нормального кислотно-щелочного равновесия. Пример (черная прямая): P_{CO_2} = = 32 мм рт. ст., pH 7,28; отсюда BE = −11 ммоль/л. Диагноз – частично компенсированный нереспираторный ацидоз [29]

22.5. Литература

Учебники и руководства

1. *Antonini E., Brunori M.* Hemoglobin and myoglobin in their reactions with ligands. Amsterdam. North Holland, 1971.
2. *Baumann R., Bartels H., Bauer C.* Blood oxygen transport. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3: The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1987.
3. *Coburn R. F., Forman H. J.* Carbon monoxide toxicity. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiolofy, Sect. 3: The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1987.
4. *Hills A. G.* Acid-base balance: chemistry, physiology, pathophysiology. Baltimore. Wiiliams and Wilkens, 1973.
5. *Kildberg P.* Clinical acid-base physiology. Baltimore. Williams and Wilkens, 1968.
6. *Klocke R. A.* Carbon dioxide transport. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1987.
7. *Lungo L. O.* Respiratory gas exchange in the placenta. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. IV. Betehesda, Amer Physiol. Soc., 1987.
8. *Masoro E. J., Siegel P. D.* Acid-base regulation. Its physiology and pathophysiology. Philadelphia-London-Toronto. Saunders, 1971.
9. *Severinghaus J. W.* Blood gas concentrations. In: Handbook of Physiology, Respiration II. Washington, Amer. Physiol. Soc., 1965.
10. *Siggaard-Andersen O.* The acid-base status of the blood. Copenhagen. Munksgaard, 1974.
11. *Weissbluth M.* Hemoglobin: Cooperativity and electronic properties. Berlin-Heidelberg- New York. Springer, 1974.
12. *Wood S. C., Lenfant C.* Phylogeny of the gas-exchange system: red cell function. In: *Fahri L. E., Tenney S. M.* (eds.). Handbook of Physiology, Sect. 3. The Respiratory System, Vol. IV. Bethesda. Amer Physiol. Soc., 1987.

Оригинальные статьи и обзоры

13. *Adair G. S.* The hemoglobin system. VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin. J. Biol. Chem., **63**, 529 (1925).
14. *Bauer C.* On the respiratory function of haemoglobin. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **70**, 1 (1974).
15. *Bauer C., Gros G., Bartels H.* (eds.). Biophysics and physiology of carbon dioxide. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1980.
16. *Benesch R. E., Benesch R. Yu, C. I.* The oxygenation of hemoglobin in the presence of 2,3-diphosphoglycerate. Effect of temperature, pH, ionic strenght and hemoglobin concentration. Biochemistry, **8**, 2567 (1969).
17. *Braunitzer G.* The molecular weight of human haemoglobin. Bibl. heamat. (Basel), **18**, 59 (1964).
18. *Braunitzer G., Hilse K., Rudloff V., Hilschman N.* The hemoglobins. Adv. Protein. Chem., **19**, 1 (1964).

19. *Brodda K.* Zur Theorie des Saure-Basen-Haushaltes von menschlichem Blut. Akadem. Wiss. Lit. Mainz; Wesbaden. Steiner, 1975.
20. *Christiansen J., Douglas C.G., Haldane J.S.* The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. J. Physiol., XLVIII, 244 (1914).
21. *Fischer W.M., Vogel H.R., Thews G.* O_2 and CO_2 exchange in the human placenta. In: *Lübbers D.-W., Luft U.C., Thews G., Witzler E.* Oxygen transport in blood and tissue. Stuttgart. Thieme, 1968.
22. *Kilmartin J.V., Rossi-Bernardi L.* Interactions of hemoglobin with hydrogen ions, carbon dioxide, and organic phosphates. Physiol. Rev., **53,** 836 (1973).
23. *King E.J., Gilchrist M.* Determination of haemoglobin by a cyanhaematin method. Lancet. II, 201 (1947).
24. *Maren T.H.* Carbonic anhydrase: Chemistry, physiology, and inhibition. Physiol. Rev., **47,** 595 (1967).
25. *Merlet-Bénichou E., Sinet M., Blayo M.C., Gaudebout C.* Oxyden-combining capacity in dog. In vitro and in vivo determination. Respir. Physiol., **21,** 87 (1974).
26. *Perutz M.F.* The hemoglobin molecule. Proc. Roy. Soc., B, **173,** 113 (1969).
27. *Perutz M.F.* Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin, Nature, **228,** 726 (1970).
28. *Thews G.* Ein Nomogramm fur die O_2-Abhängigkeit des Säure-Basen-Status im menschlichen Blut. Pflügers Arch. ges. Physiol., **296,** 212 (1967).
29. *Thews G.* (ed.). Nomogramme zum Säure-Basen-Status des Blutes und zum Atemgastransport. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1971.

Глава 23
ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ

Й. Гроте

23.1. Тканевой метаболизм и потребности тканей в кислороде

Обмен веществ и преобразование энергии в клетках

Тканевым дыханием называют *обмен дыхательных газов, происходящий в массе клеток при биологическом окислении питательных веществ.* В ходе окислительных процессов клетки поглощают из капилляров **кислород** и одновременно выделяют конечный продукт метаболизма – углекислый газ [8]. Здесь термин «тканевое дыхание» использован в более широком смысле, чем в большинстве пособий по биохимии, где им обозначают окислительный распад питательных веществ с участием молекулярного кислорода. Поскольку недостаток O_2 лимитирует окислительные реакции значительно сильнее, чем их лимитирует неадекватное удаление CO_2, мы будем рассматривать прежде всего процессы, обеспечивающие снабжение тканей кислородом.

Аэробные и анаэробные процессы. Каждая живая клетка нашего организма нуждается в поступлении определенного количества энергии. Эта энергия необходима для поддержания нормальной структуры и жизнедеятельности клеток, а также для выполнения специфических функций. В нормальных условиях клетки получают энергию главным образом путем окислительного (аэробного) разложения питательных веществ. Для осуществления аэробного метаболизма в клетке должны поддерживаться определенные концентрации *субстратов* (углеводов, белков и жиров) и *молекулярного кислорода.*

В анаэробных условиях необходимая клетке энергия может быть получена только в процессе гликолиза. Конечный продукт гликолиза – лактат – заключает в себе еще много энергии, поэтому данный путь метаболизма менее экономичен, чем аэробное разложение глюкозы. Для получения одного и того же количества энергии в анаэробных условиях в клетке должно расщепляться примерно в 15 раз больше глюкозы, чем в аэробных.

Согласно Бертону и Кребсу [15], при *окислительном распаде* 1 моль глюкозы в условиях, примерно соответствующих внутриклеточной среде ($t = 25\,°C$, pH 7,0, $P_{O_2} = 159$ мм рт. ст. = 20 кПа, $P_{CO_2} = 50$ мм рт. ст. = 5,3 кПа), высвобождается около 689 ккал = 2883 кДж свободной энергии. При разложении того же количества глюкозы в процессе *гликолиза* выделяется лишь 50 ккал = 208 кДж свободной энергии. Несмотря на низкий энергетический выход, анаэробный распад глюкозы играет важную роль как в анаэробных, так и в аэробных условиях во многих тканях (например, в мозговом веществе почек, хрящах, клетках сетчатки, эритроцитах и работающих мышцах). При изучении обмена веществ в работающих скелетных мышцах, а также во внутренней зоне и сосочках мозгового вещества почек было показано, что в противоположность существовавшим ранее представлениям гликолиз может протекать с высокой скоростью даже в аэробных условиях [17, 18].

Биологическое окисление в митохондриях

Биологическое окисление происходит *в митохондриях.* Кроме ферментов цикла лимонной кислоты, дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования в этих органеллах были обнаружены также ферменты расщепления жирных кислот и ряда аминокислот [4]. На рис. 23.1 схематично показаны различные пути окислительного метаболизма в митохондриях.

Пируват, жирные кислоты и *аминокислоты* переносятся из цитоплазмы через митохондриальные мембраны в *матрикс митохондрий.* После ряда биохимических превращений все эти субстраты распадаются до веществ, которые поступают в *цикл лимонной кислоты.* Пируват, образующийся главным образом в процессе аэробного расщепления глюкозы в цитоплазме, превращается в результате окислительного декарбоксилирования в матриксе митохондрий в ацетилкофермент А (ацетил-КоА), большая часть которого в нормальных условиях распадается в цикле лимонной кислоты. В отличие от расщепления глюкозы, первый этап которого (гликолиз) протекает в цитоплазме, окислительный распад жирных кислот полностью происходит в матриксе митохондрий. Молекулы

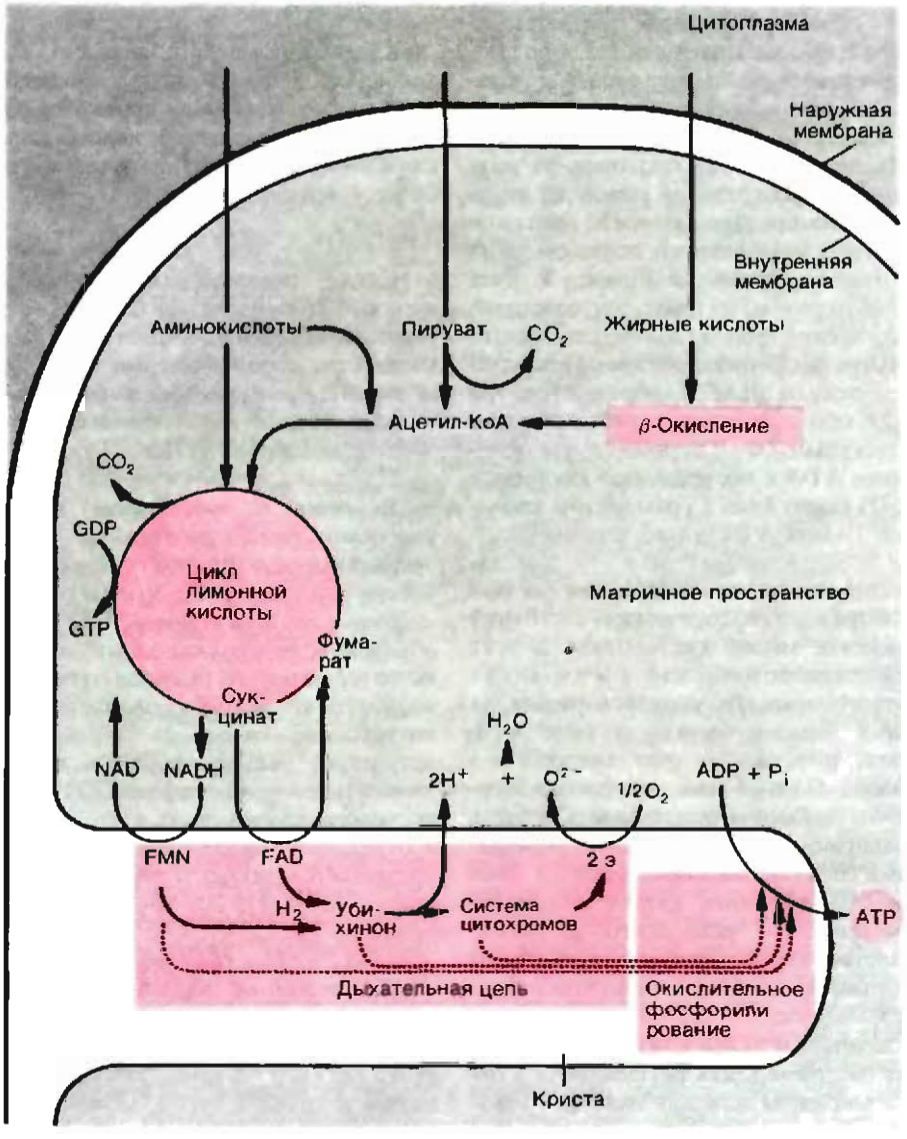


Рис. 23.1. Схема важнейших этапов биологического окисления в митохондриях

жирных кислот окисляются в цепи биологических реакций, называемой β-окислением; образующийся при этом ацетил-КоА поступает в цикл лимонной кислоты либо используется для синтеза жирных кислот. Органические кислоты, образовавшиеся в матриксе митохондрий при метаболизме аминокислот, могут включаться в цикл лимонной кислоты на разных этапах в виде ацетил-КоА, α-кетоглутарата, сукцинил-КоА, фумарата и оксалоацетата.

Образовавшиеся в цикле лимонной кислоты молекулы НАДН (NADH, продукт трех реакций дегидрогенизации) и *сукцинат* диффундируют из матрикса митохондрий к их внутренней мембране, в которой локализованы ферменты дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования. Здесь НАДН подвергается окислению комплексом ферментов дыхательной цепи, включающим в качестве кофермента флавинмононуклеотид (FMN). Окисление сукцината осуществляется комплексом ферментов дыхательной цепи, в котором роль кофермента выполняет флавинадениндинуклеотид (ФАД, FAD). Оба флавопротеиновых комплекса передают электроны на убихинон (кофермент Q), который затем окисляется с участием цитохромов. В конечном счете из каждой молекулы водорода образуется 2 протона и 2 электрона. Далее электроны переносятся специфическими железосодержащими компонентами дыхательной цепи (цитохром *b*, FeS-белок, цитохром c_1, цитохром c_2) на цитохромоксидазу (комплекс

цитохромов *a* и a_3), которая передает их на молекулярный кислород. Восстановленный кислород соединяется со свободными ионами водорода с образованием воды. Энергия, высвобождающаяся в процессе переноса электронов по дыхательной цепи, используется для перекачивания протонов из матрикса митохондрий в пространство между их внутренней и наружной мембранами. Перенос протонов приводит к созданию мембранного потенциала на внутренней митохондриальной мембране. За счет тока протонов обратно в матрикс митохондрий индуцируется, согласно теории Митчелла, синтез АТФ (окислительное фосфорилирование). При окислении каждой молекулы НАДН образуются три молекулы АТФ, а при окислении одной молекулы $ФАДН_2$ – две молекулы АТФ. В первом случае отношение образования АТФ к потреблению кислорода (коэффициент Р/О) равно 3 (на 1 грамм-атом кислорода образуются 3 моль АТФ), а во втором – 2.

Последствия недостаточного снабжения тканей кислородом. При ряде патологических состояний нарушается снабжение тканей кислородом. В этих случаях энергетические потребности клеток могут в течение короткого времени удовлетворяться за счет ограниченных запасов энергии в виде АТФ и креатинфосфата, а также за счет анаэробного процесса – гликолиза. Однако этих источников энергии недостаточно, и они могут использоваться лишь в течение небольшого периода времени, что вызвано двумя основными причинами. Во-первых, в анаэробных условиях *потребность* клеток *в глюкозе* настолько возрастает, что чаще всего не может полностью удовлетворяться в течение длительного времени. Во-вторых, в процессе гликолиза образуется в больших количествах *лактат*, который не столь быстро удаляется из ткани для использования в других органах (например, для расщепления в печени, почках или миокарде или для синтеза гликогена). При сильном недостатке кислорода содержание лактата в тканях и крови постоянно возрастает, что в конечном счете приводит к *нереспираторному ацидозу*. Когда pH внутриклеточной среды падает ниже уровня, оптимального для активности ферментных систем, наступают резкие нарушения в клеточном метаболизме.

Потребность тканей в кислороде

Потребление O_2 в состоянии покоя. *Количество кислорода, потребляемого тканью, зависит от функционального состояния входящих в ее состав клеток.* В табл. 23.1 приведены данные о потреблении кислорода различными органами и их частями, когда организм находится в состоянии покоя при нормальной температуре. Скорость потребления кислорода тем или иным органом ($\dot{V}_{O_2}$) обычно выражают в мл O_2 на 1 г или 100 г массы за 1 мин (при этом учитывается масса органа в естественных условиях). В соответствии с **принципом Фика** $\dot{V}_{O_2}$ определяют, исходя из **кровотока** (Q) через тот или иной орган и **разницы в концентрациях** O_2 в поступающей к органу артериальной крови и оттекающей от него венозной крови ($авP_{O_2}$):

$$\dot{V}_{O_2} = авP_{O_2} \cdot \dot{Q}. \qquad (1)$$

Когда организм находится *в состоянии покоя, кислород относительно интенсивно поглощается миокардом, серым веществом головного мозга* (в частности, корой), *печенью* и *корковым веществом почек*. В то же время скелетные мышцы, селезенка и белое вещество головного мозга потребляют меньше кислорода (табл. 23.1).

Различия в потреблении кислорода разными участками одного и того же органа. Во многих органах можно измерить *кровоток через ограниченные участки ткани путем определения клиренса инертных газов* (например, ^{85}Kr, ^{133}Xe и H_2). Таким образом, если возможно взять пробу крови из вены, по которой осуществляется отток от данного участка, то этот метод позволяет определить в нем потребление кислорода. Кроме того, несколько лет назад был разработан метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), позволяющий непосредственно измерять кровоток и потребление O_2 в отдельных частях органов. Этот метод успешно применяется для исследования головного мозга человека [21, 36]. До внедрения метода ПЭТ, как видно из табл. 23.1, *измерить региональное потребление* O_2 можно было лишь в немногих органах.

При изучении потребления кислорода тканями мозга различных млекопитающих было показано, что кора больших полушарий потребляет от $8 \cdot 10^{-2}$ до 0,1 мл $O_2 \cdot г^{-1} \cdot мин^{-1}$. Исходя из потребления O_2 целым мозгом и корой, можно вычислить среднее потребление O_2 *белым веществом мозга*. Эта величина составляет примерно $1 \cdot 10^{-2}$ $мл \cdot г^{-1} \cdot мин^{-1}$. Прямое измерение поглощения O_2 участками головного мозга у здоровых испытуемых методом позитронной эмиссионной томографии дало следующие величины: для *серого вещества* (в различных участках) – примерно от 4 до $6 \cdot 10^{-2}$ $мл \cdot г^{-1} \cdot мин^{-1}$, для *белого вещества* – $2 \cdot 10^{-2}$ $мл \cdot г^{-1} \cdot мин^{-1}$ [21, 36]. Можно предполагать, что потребление кислорода варьирует не только в зависимости от участка, но также в разных клетках одного участка. В самом деле, при измерении (с помощью платиновых микроэлектродов) регионального потребления O_2 поверхностными клеточными слоями коры головного мозга было показано, что в условиях слабого наркоза это потребление в пределах небольших участков варьирует примерно от $4 \cdot 10^{-2}$ до 0,12 $мл \cdot г^{-1} \cdot мин^{-1}$. Результаты радиоавтогра-

Таблица 23.1. Средние значения скорости кровотока ($\dot{Q}$), артериовенозной разницы по O_2 ($авР_{O_2}$) и потребления O_2 ($\dot{V}_{O_2}$) в различных органах человека при 37 °С

Орган	$\dot{Q}$, мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$	$авР_{O_2}$	$\dot{V}_{O_2}$, мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$	Источник данных
Кровь	–	–	$0{,}6\cdot10^{-4}$–$1\cdot10^{-4}$	[22]
Скелетные мышцы:				
в покое	$2\cdot10^{-2}$–$4\cdot10^{-2}$	$10\cdot10^{-2}$–$15\cdot10^{-2}$	$2{,}5\cdot10^{-3}$–$5\cdot10^{-3}$	[3, 32]
при тяжелой физической нагрузке	0,5–1,3		0,1–0,2	
Селезенка	1,0	$1\cdot10^{-2}$	$1\cdot10^{-2}$	[8, 42]
Головной мозг:	0,4–0,6	$6\cdot10^{-2}$–$7\cdot10^{-2}$	$3\cdot10^{-2}$–$4\cdot10^{-2}$	[2, 4, 19, 21, 27, 36]
кора	0,6–1,0	$10\cdot10^{-2}$	$5\cdot10^{-2}$–$10\cdot10^{-2}$	
белое вещество	0,2–0,3	$5\cdot10^{-2}$–$7\cdot10^{-2}$	$1\cdot10^{-2}$–$2\cdot10^{-2}$	
Печень	1,0 (25% – по печеночной артерии)	$4\cdot10^{-2}$–$5\cdot10^{-2}$ (воротная вена – печеночная вена) $8\cdot10^{-2}$–$10\cdot10^{-2}$ (печеночная артерия – печеночная вена)	$5\cdot10^{-2}$–$6\cdot10^{-2}$	[8, 24, 35]
Почки:	4,0	$1{,}5\cdot10^{-2}$–$2\cdot10^{-2}$	$5{,}5\cdot10^{-2}$–$6{,}5\cdot10^{-2}$	[10, 29]
корковое вещество	4,0–5,0	$2\cdot10^{-2}$–$2{,}5\cdot10^{-2}$	$9\cdot10^{-2}$–$10\cdot10^{-2}$	
наружный слой мозгового вещества	1,2	$5\cdot10^{-2}$	$6\cdot10^{-2}$–$6{,}5\cdot10^{-2}$	
внутренний слой мозгового вещества	0,25	$1\cdot10^{-2}$–$2\cdot10^{-2}$	$0{,}3\cdot10^{-2}$–$0{,}5\cdot10^{-2}$	
Сердце:				
в покое	0,8–0,9	$10\cdot10^{-2}$–$15\cdot10^{-2}$	$7\cdot10^{-2}$–$10\cdot10^{-2}$	[1, 7, 13, 20, 26, 40]
при тяжелой физической нагрузке	до 4,0	До $\simeq17\cdot10^{-2}$	До $\simeq40\cdot10^{-2}$	

фических исследований регионального кровотока (с использованием иод-^{14}С-антипирина) и регионального потребления глюкозы (с использованием ^{14}С-2-дезоксиглюкозы) в коре головного мозга позволяют считать, что эти параметры также существенно различаются в соседних участках [37, 38]. У людей старше 30 лет региональный кровоток и потребление O_2 в сером веществе головного мозга с возрастом постепенно снижаются [19, 21, 36]. Примерно такие же различия в потреблении кислорода были обнаружены между отдельными частями почек. В *корковом веществе* почек среднее потребление O_2 в несколько раз больше, чем во *внутренних участках* и *сосочках мозгового вещества*. Поскольку потребности почек в кислороде зависят главным образом от интенсивности активной реабсорбции Na^+ из просвета канальцев в ткани, полагают, что столь выраженные различия в региональном потреблении O_2 обусловлены в основном разницей между величинами этой реабсорбции в корковом и мозговом веществе [11].

Потребление O_2 в условиях повышенной активности органа. В том случае, если активность какого-либо органа по тем или иным причинам повышается, в нем возрастает и скорость энергетического обмена, а следовательно, и потребность клеток в кислороде. При физической нагрузке потребление O_2 *тканями миокарда* может увеличиваться в 3–4 раза, а работающими *скелетными мышцами* – более чем в 20–50 раз по сравнению с уровнем покоя. Потребление O_2 тканями *почек* возрастает при увеличении скорости реабсорбции Na^+.

В большинстве органов *скорость поглощения O_2 не зависит от скорости кровотока* в них (при условии, что напряжение O_2 в тканях достаточно велико). Почки составляют исключение. Существует критическая скорость перфузии, превышение которой вызывает образование ультрафильтрата; при этом уровне фильтрации повышенный кровоток сопровождается *повышенным потреблением* O_2 тканью почек. Такая особенность обусловлена тем, что интенсивность клубочковой фильтрации (а следовательно, и реабсорбции Na^+) пропорциональна скорости кровотока.

Зависимость потребления O_2 от температуры. Потребление O_2 тканями крайне чувствительно к изменениям температуры. При снижении температуры тела энергетический обмен замедляется, а потребность большей части органов в кислороде уменьшается. При нормальной терморегуляции активность органов, участвующих в поддержании теплового баланса, увеличивается, а потребление ими кислорода возрастает. К таким органам относятся, в частности, скелетные мышцы; их терморегуляторная функция осуществляется за счет повышения мышечного тонуса и дрожи (с. 667). Увеличение температуры тела

сопровождается повышением потребности большинства органов в кислороде. Согласно правилу Вант-Гоффа, при изменении температуры на 10 °С в пределах от 20 до 40 °С потребление тканями кислорода изменяется в том же направлении в 2–3 раза ($Q_{10} = 2–3$). При некоторых хирургических операциях бывает необходимо временно остановить кровообращение (а следовательно, снабжение органов O_2 и питательными веществами). При этом, чтобы уменьшить потребности органов в кислороде, часто используют гипотермию (понижение температуры тела): больному дают такой глубокий наркоз, при котором терморегуляторные механизмы подавляются.

23.2. Снабжение тканей кислородом

Запасы кислорода в тканях

Количество кислорода, которое клетки могут использовать для окислительных процессов, зависит от величины *конвекционного переноса* O_2 кровью и уровня *диффузии* O_2 из капилляров в ткани. Поскольку единственным запасом кислорода в большинстве тканей служит его физически растворенная фракция, снижение поступления O_2 с кровью приводит к тому, что потребности тканей в кислороде перестают удовлетворяться, развивается кислородное голодание и замедляются обменные процессы.

Миоглобин как депо кислорода. Единственная ткань, в которой имеются более или менее существенные запасы кислорода,– это *мышечная*. Роль депо кислорода в мышечной ткани выполняет пигмент *миоглобин* (Mb), способный обратимо связывать O_2. Однако содержание миоглобина в мышцах человека невелико, поэтому количество запасенного кислорода не может обеспечить их нормального функционирования в течение длительного периода кислородного голодания.

На примере миокарда особенно хорошо видно, насколько ограничены запасы O_2, связанного с миоглобином. Среднее содержание миоглобина в сердце составляет 4 мг на 1 г ткани. Поскольку 1 г миоглобина может максимально связать 1,34 мл кислорода, в физиологических условиях запасы кислорода в мышце сердца составляют около $0,5 \cdot 10^{-2}$ мл O_2 на 1 г ткани. Этого количества в условиях полного прекращения снабжения O_2 может хватить лишь для того, чтобы поддерживать окислительные процессы в течение примерно 3–4 с.

Значение миоглобина в снабжении мышечной ткани кислородом. Миоглобин играет роль **кратковременного депо и внутриклеточного переносчика** O_2. Обратимо связывая O_2, он служит своего рода кислородным *буфером*. Благодаря такому буферному эффекту различия в парциальном давлении O_2 в разных участках мышц выражены гораздо меньше, чем в тканях, не содержащих миоглобин, а в условиях нагрузки, несмотря на увеличение потребления O_2, его парциальное давление поддерживается почти постоянным. Сродство миоглобина к кислороду по сравнению со сродством гемоглобина (с. 609) очень велико; поэтому миоглобин выполняет функцию кислородного буфера лишь при парциальных давлениях O_2, меньших чем 10–15 мм рт. ст. (1,3–2,0 кПа). При тех условиях, которые создаются в скелетных мышцах, парциальное давление полунасыщения O_2 для миоглобина составляет около 5–6 мм рт. ст. (0,7–0,8 кПа). Благодаря высокому сродству миоглобина к O_2 в мышечных клетках поддерживается низкое парциальное давление этого газа, что приводит к созданию значительного градиента парциального давления O_2 между мышечными клетками и капиллярной кровью, способствующего высвобождению O_2 в мышцах [22, 25]. Функция миоглобина как переносчика O_2 проявляется тогда, когда в мышечной клетке возникают градиенты концентрации кислорода. Молекулы оксигенированного миоглобина диффундируют из областей с высоким содержанием O_2 в области с его низким содержанием (облегченная диффузия O_2; с. 631). При этом небольшие градиенты парциального давления O_2 могут вызывать внутриклеточный перенос больших количеств этого газа [22, 30].

В **миокарде** кислород, связанный с миоглобином, обеспечивает протекание окислительных процессов в тех участках, кровоснабжение которых на короткий срок снижается или полностью прекращается во время систолы [26].

В начальном периоде интенсивной мышечной нагрузки возросшая потребность **скелетных мышц** в O_2 частично удовлетворяется за счет кислорода, высвобождаемого миоглобином. В дальнейшем возрастает мышечный кровоток, и поступление кислорода к мышцам вновь становится адекватным. Количество кислорода, освобожденного оксимиоглобином, составляет часть **кислородного долга**, который должен быть восполнен в каждом мышечном волокне.

Поступление кислорода к тканям и его утилизация

Поступление кислорода к органам. Количество O_2, доставляемое кровью к тому или иному органу за единицу времени, равно произведению **концентрации O_2 в артериальной крови и скорости кровотока:**

$$\text{Поступление } O_2 = C_{a_{O_2}} \cdot \dot{Q}. \qquad (2)$$

Из этого уравнения видно, что различия в поступлении кислорода к органам связаны только с различиями в их кровоснабжении. Любое изменение скорости кровотока, возникающее в результате изменений периферического сопротивления или

среднего артериального давления, приводит непосредственно к изменениям в снабжении тканей кислородом.

Среднюю величину поступления O_2 к тому или иному органу в нормальных условиях можно вычислить, исходя из содержания O_2 в артериальной крови (с. 611) и величины кровотока в этом органе (см. табл. 23.1). Особенно обильно снабжаются кислородом корковое вещество почек, селезенка и серое вещество головного мозга. Поступление O_2 к скелетным мышцам в состоянии покоя, мозговому веществу почек и белому веществу головного мозга невелико.

Коэффициент утилизации O_2 в разных органах. Коэффициент утилизации O_2 тем или иным органом равен отношению потребления O_2 к его поступлению. Этот коэффициент можно вычислить на основе уравнений (1) и (2):

$$\text{коэффициент утилизации } O_2 = \frac{\text{ав}P_{CO_2} \cdot \dot{Q}}{C_{a_{O_2}} \cdot \dot{Q}} = \frac{\text{ав}P_{CO_2}}{C_{a_{O_2}}}. \quad (3)$$

Этот коэффициент варьирует в соответствии с различными потребностями тканей в кислороде. При нормальных условиях кора головного мозга, миокард и скелетные мышцы в состоянии покоя потребляют около 40–60% поступающего кислорода. В норме коэффициент утилизации O_2 для организма в целом составляет 0,3. В условиях повышенной активности коэффициент утилизации O_2 может существенно возрастать. Так, при крайне интенсивной физической нагрузке коэффициент утилизации O_2 работающими скелетными мышцами и миокардом достигает 0,9. При патологических состояниях утилизация O_2 тем или иным органом может значительно увеличиваться в результате снижения содержания O_2 в артериальной крови (артериальной гипоксемии) или уменьшения кровоснабжения органа (ишемии). Особенно мал коэффициент утилизации O_2 в почках и селезенке. Это связано с тем, что потребности данных органов в кислороде невелики, а кровоток (и, следовательно, поступление O_2) в них значителен в связи с их особыми функциями.

Обмен дыхательных газов в тканях

Свободная и облегченная диффузия. Обмен дыхательных газов между капиллярной кровью и тканями происходит, как и в легких, путем **диффузии** (с. 11). Молекулы O_2 движутся по градиенту напряжения (парциального давления) этого газа из эритроцитов и плазмы в окружающие ткани. Одновременно происходит диффузия углекислого газа, образующегося в окислительных процессах, из тканей в кровь (напряжение CO_2 в тканях велико, а в крови мало). Энергией, обеспечивающей диффузию дыхательных газов, служит кинетическая энергия отдельных молекул этих газов. Таким образом, **напряжение O_2 и CO_2 в крови** играет большую роль в тканевом газообмене. Средние значения напряжений этих газов в различных частях кровеносного русла человека в условиях покоя представлены на рис. 23.2.

На высвобождение O_2 из крови в ткани может влиять *диффузия оксигемоглобина внутри эритроцитов*, благодаря которой ускоряется перенос молекул O_2 к поверхности этих клеток [30]. Этот процесс называется **облегченной диффузией кислорода**. В мышцах аналогичным образом влияет на перенос O_2 *диффузия оксимиоглобина*. При определенных условиях – очень низком парциальном давлении O_2 и соответственно незначительными градиентами этого давления внутри клеток – облегченная диффузия кислорода играет существенную роль в кислородном обеспечении мышечных клеток [22].

Переносу дыхательных газов может также способствовать *конвекция* цитоплазмы в эритроцитах или клетках ткани, а также плазмы и интерстициальной жидкости.

На перенос дыхательных газов (O_2 – из крови в ткани, CO_2 – в обратном направлении) влияют не только *градиенты их напряжения между* кровью и клетками, но также *площадь поверхности обмена*, величины *диффузионного расстояния* и *диффузионного сопротивления* тех сред, через которые осуществляется перенос. Зависимость диффузионного потока того или иного газа от всех этих факторов при постоянном градиенте напряжения (или концентрации) описывается **первым законом диффузии Фика** (с. 11 и 589).

Модели газообмена в тканях. Закон диффузии можно использовать для теоретического анализа обмена дыхательных газов в тканях и вычисления их напряжений в клетках. Подобные построения основаны на математических моделях, включающих различные параметры, от которых зависит диффузия в участках ткани, снабжаемых одним капилляром или капиллярной сетью. Для того чтобы можно было описать процессы диффузии O_2 и CO_2 математически, функциональные и морфологические условия, в которых она происходит, должны быть заданы в упрощенном виде.

Для анализа газообмена в тканях созданы различные структурные модели. Наиболее широко известна и чаще всего используется модель **тканевого цилиндра**, предложенная в 1918 г. **Крогом** [31]. В этой модели участок ткани, снабжаемый одним капилляром, рассматривается как цилиндр, осью которого служит этот капилляр. Крог исходил из данной модели в своих исследованиях диффузии O_2 в скелетных мышцах.

Несмотря на то что модель Крога может описывать условия обмена газов достаточно точно лишь для того случая, когда капилляры участка ткани лежат параллельно друг другу, начинаются и заканчиваются в одной плоскости и несут кровь в одном и том же направлении, она оказалась чрезвычайно полезной для изучения обмена дыхательных газов и других веществ в тканях. В настоящее время имеется и ряд других моделей, в том числе так называемая *конусная модель*, основанная на допущении, что соседние капилляры несут кровь в противоположных направлениях. Предложена также *кубическая* модель, в которой рассматривается участок ткани между четырьмя параллельными капиллярами с противоположным направлением кровотока; другие модели описывают процесс газообмена в слое ткани, содержащем *капиллярную сеть* с квадратными ячейками.

Зависимость газообмена от плотности капилляров и особенностей микроциркуляции. На обмен дыхательных газов в участке ткани влияет не только градиент напряжения этих газов между капиллярной кровью и клетками, но также *плотность капилляров* и *распределение кровотока в микроциркуляторном русле*. От числа перфузируемых капилляров, их длины и расстояния между ними непосредственно зависят как **площадь диффузионной поверхности**, на которой происходит газообмен между кровью и тканью, так и **диффузионное расстояние** внутри ткани.

Плотность капилляров варьирует не только в зависимости от органа, но иногда даже в пределах одного и того же органа. В тканях, характеризующихся высоким уровнем метаболизма, имеется плотная капиллярная сеть, что способствует газообмену.

В **миокарде**, например, на каждое мышечное волокно приходится один капилляр; среднее расстояние между соседними капиллярами составляет около 25 мкм. В *коре головного мозга* это расстояние равно примерно 40 мкм, а в *скелетных мышцах* – приблизительно 80 мкм. Распределение кровотока в микроциркуляторном русле зависит от величины тонуса гладких мышц сосудов, предшествующих капиллярам. Изменение тонуса этих сосудов влияет на количество одновременно перфузируемых капилляров. Таким образом, от площади диффузионной поверхности и величины диффузионного расстояния зависит не только поступление кислорода к какому-либо участку ткани, но также условия обмена O_2.

Напряжение (парциальное давление) O_2 в тканях

Критическое напряжение O_2 в митохондриях. Напряжение O_2 в клетках в норме имеет проме-

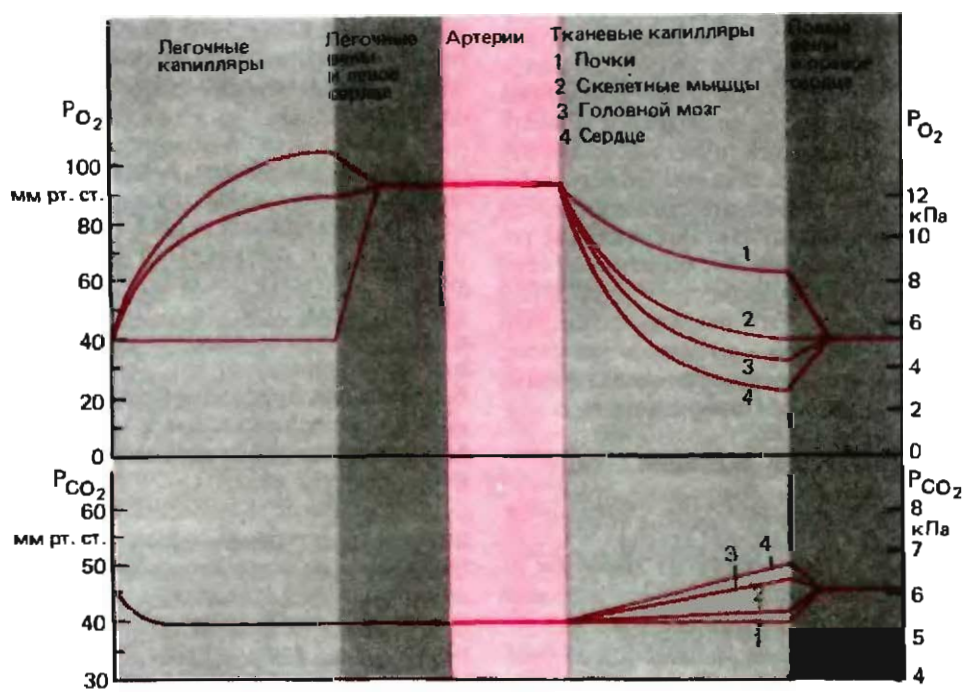


Рис. 23.2. Напряжение O_2 (P_{O_2}) и CO_2 (P_{CO_2}) в крови в различных участках сосудистой системы в условиях покоя (по [41] с изменениями)

жуточное значение между напряжением O_2 в артериальной крови и минимальным значением, которое в органах (или частях органов) с высокими потребностями в кислороде составляет около 1 мм рт. ст. (133,3 Па). Для нормального протекания окислительных процессов необходимо, чтобы *напряжение O_2 в области митохондрий превосходило* 0,1–1 мм рт. ст. (13,3–133,3 Па). Эта величина называется **критическим напряжением O_2 в митохондриях** [15, 22, 39]. Если напряжение O_2 в участках цитоплазмы, непосредственно граничащих с митохондриями, падает ниже критического, то полное окисление восстановленной *цитохромоксидазы* становится невозможным, перенос водорода и электронов в *дыхательной цепи* подавляется и в результате не может поддерживаться нормальная скорость энергетического обмена. *Таким образом, важнейшим показателем, характеризующим снабжение тканей кислородом, служит напряжение O_2 в клетках.*

Внедрение в практику исследований *полярографических* методов (с. 593) позволило непосредственно измерять напряжение O_2 в отдельных клетках при помощи микроэлектродов. Напряжение O_2 в клетках, расположенных близко к поверхности, определяют при помощи миниатюрных платиновых микроэлектродов, введение которых в ткань не приводит к нарушению в ней микроциркуляции. Для измерения напряжения O_2 в более глубинно расположенных клетках используют игловидные электроды с диаметром кончика в пределах 0,5–5 мкм (рис. 23.3, *Б*).

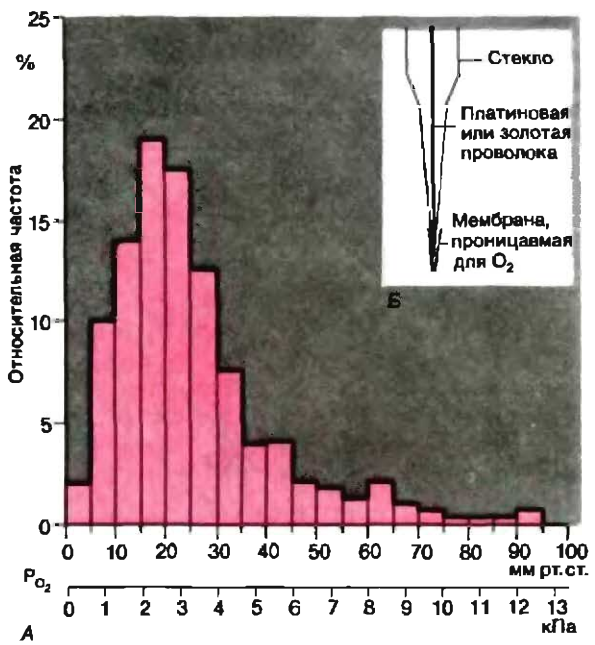


Рис. 23.3. Напряжение O_2 в сером веществе коры головного мозга. *А*. Гистограмма регионального напряжения O_2 в коре головного мозга морской свинки в условиях нормальной вентиляции легких; максимальное напряжение O_2 в исследуемой ткани такое же, как и в артериальной крови (P_{O_2} = 90–95 мм рт. ст. = 12,0–12,7 кПа); минимальное P_{O_2} (в тех клетках, которые хуже всего снабжаются кислородом) составляет 0,5–1 мм рт. ст. (67–133 Па), что примерно на 25 мм рт. ст. (3,3 кПа) ниже среднего напряжения O_2 в венозной крови сосудов коры головного мозга [34]. *Б*. Устройство микроэлектрода для полярографического измерения напряжения O_2 в тканях

Оба этих метода используют в основном в опытах на животных. В то же время они были успешно применены и при исследовании больных для определения напряжения O_2 в легкодоступных органах. Так, подробно изучено распределение напряжения O_2 в покое и при нагрузке в пораженных мышцах при ряде мышечных заболеваний и состояний, сопровождающихся нарушением мышечного кровотока. При нейрохирургических операциях с помощью поверхностных микроэлектродов получены важные данные, касающиеся поступления кислорода к тем или иным участкам головного мозга. Результаты подобного исследования представлены на рис. 23.4 в виде гистограмм парциального давления O_2 в поверхностных клетках различных участков коры головного мозга в условиях артериальной нормоксии и артериальной гипоксии [28].

В большинстве случаев, однако, снабжение кислородом какого-либо органа у человека рассчитывают по результатам непосредственного измерения важнейших показателей, влияющих на поступление O_2,–скорости кровотока, напряжения и концентрации дыхательных газов, pH артериальной крови; на основании этих данных анализируют газообмен в интересующем участке ткани.

Распределение напряжения O_2 в ткани мозга. Наибольший интерес представляет распределение напряжения O_2 в ткани головного мозга и в миокарде, поскольку при недостаточном поступлении кислорода к любому из этих двух органов может наступить смерть. Среднее распределение напряжения O_2 в цилиндрическом участке *коры головного мозга*, снабжаемом одним капилляром, представлено на рис. 23.5 (при этом потребление O_2 принимается равным $9 \cdot 10^{-2}$ мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$, а кровоток – 0,8 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$). *При прохождении крови через капилляр* напряжение O_2 *в нем падает с 90 мм рт. ст. (12,0 кПа) примерно до 28 мм рт. ст. (3,7 кПа)*. Эти изменения соответствуют *эффективной кривой диссоциации оксигемоглобина* (с. 610). Перпендикулярно продольному градиенту напряжения направлен радиальный градиент напряжения с разницей между напряжением O_2 в крови и в периферических участках цилиндра около 26 мм рт. ст. (3,5 кПа). Хуже всего снабжаются кислородом клетки, расположенные у венозного конца цилиндра; по

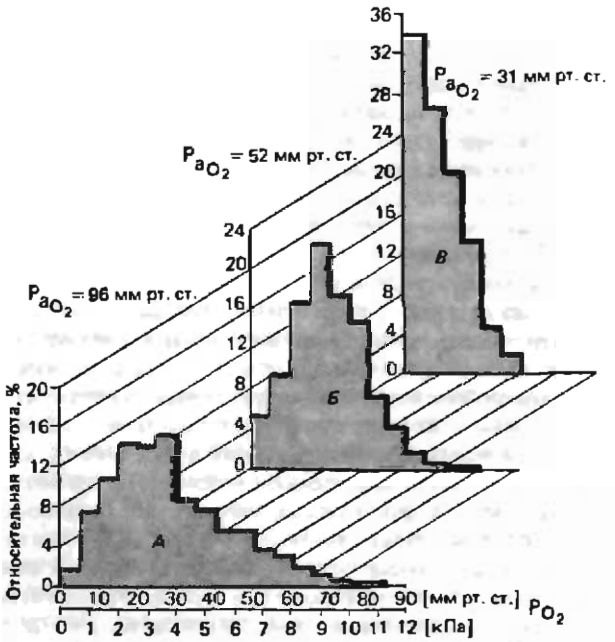


Рис. 23.4. Гистограммы регионального парциального давления O_2 в клетках, расположенных у поверхности коры головного мозга кошки в условиях артериальной нормоксии (*А*; $P_{a_{O_2}}$ = 96 мм рт. ст. = 12,8 кПа), умеренной артериальной гипоксии (*Б*; $P_{a_{O_2}}$ = 52 мм рт. ст. = 7,0 кПа) и тяжелой артериальной гипоксии (*В*; $P_{a_{O_2}}$ = 31 мм рт. ст. = 4,2 кПа). По мере снижения P_{O_2} в артериальной крови распределения сдвигаются в сторону все более низких величин P_{O_2}, что проявляется в значительном увеличении числа измеренных значений P_{O_2} в пределах 0–5 мм рт. ст. (0–0,7 кПа). При тяжелой артериальной гипоксии возникает выраженная тканевая гипоксия с аноксией многих клеток коры головного мозга [28]

расчетам напряжение O_2 в области этих клеток составляет 1–2 мм рт. ст. (133–266 Па).

Вычисленные величины напряжения O_2 хорошо согласуются с данными прямых измерений у животных [27] в аналогичных условиях (рис. 23.3. *А* и 23.4) и свидетельствуют о том, что ткань мозга отнюдь не так хорошо снабжается кислородом, как принято считать. Эти расчеты позволяют понять, почему уменьшение мозгового кровотока столь легко приводит к *кислородному голоданию* нейронов, расположенных в наиболее плохо снабжаемых кровью участках. В результате функция таких нейронов быстро нарушается, что во многих случаях приводит к частичной или полной потере сознания.

Распределение напряжения O_2 в миокарде. Сердечная мышца отличается от большинства других тканей тем, что **снабжение ее кислородом носит периодический характер**. В ходе сердечного цикла изменяются как потребность миокарда в энергии, так и его кровоснабжение. При систоле в результате повышенного интрамурального давления кровоток в бассейне левой коронарной артерии снижается и может на короткое время полностью прекратиться во внутренних слоях миокарда левого желудочка (с. 495). В результате *снабжение миокарда кислородом* претерпевает периодические колебания: *в систоле* оно *минимально*, а в *диастоле максимально*. В то же время *потребность клеток миокарда в энергии* изменяется противоположным образом: она *возрастает* во время фазы сокращения и *снижается* во время фазы расслабления.

Существуют два механизма, полностью удовлетворяющие в нормальных условиях потребность миокарда в энергии, несмотря на снижение поступления O_2 во время систолы. Один из них заклю-

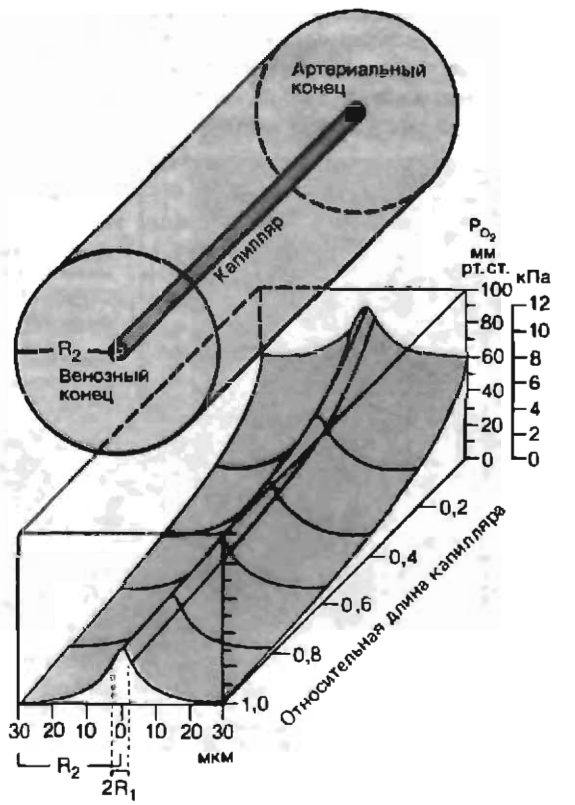


Рис. 23.5. Схема распределения напряжения O_2 в модели тканевого цилиндра по Крогу; в качестве примера приведен цилиндрический участок ткани коры головного мозга человека, снабжаемый одним капилляром (потребление $O_2 = 9 \cdot 10^{-2}$ мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$; кровоток = = 0,8 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$). В нормальных условиях среднее напряжение O_2 в крови понижается с 90 мм рт. ст. (12,0 кПа) в области артериального конца капилляра до ~ 28 мм рт. ст. (3,7 кПа) в области венозного конца. Имеется также радиальный градиент среднего напряжения O_2, направленный от капилляра к поверхности цилиндра и составляющий около 26 мм рт. ст. (3,5 кПа)

чается в том, что в тех клетках, где во время сокращения P_{O_2} падает ниже примерно 10 мм рт. ст. (1,3 кПа), *миоглобин играет роль кратковременного депо* O_2 (см. выше). Второй механизм состоит в том, что временно повышенная потребность миокарда в энергии удовлетворяется за счет *энергетических резервов* (АТФ и креатинфосфата). Во время систолы благодаря значительному повышению кровоснабжения миокарда миоглобин снова полностью насыщается кислородом, а клеточные запасы энергии восполняются [26].

Изменения в снабжении миокарда кислородом в ходе сердечного цикла, по-видимому, сопровождаются *периодическими колебаниями напряжения* O_2 *в клетках миокарда.*

При физической нагрузке создаются дополнительные трудности для нормального снабжения миокарда кислородом. Сердце, выполняющее в этих условиях большую работу, потребляет и большее количество O_2. В то же время увеличение частоты сокращений сердца приводит к значительному укорочению диастолы, и в результате нарушается соответствие между снабжением сердца кислородом и потребностью в нем. В связи с этим переносимость физической нагрузки ограничена предельной частотой сокращений сердца, равной примерно 200 ударов в 1 мин. Действительно, на ЭКГ в этих условиях часто появляются типичные симптомы гипоксии миокарда (снижение сегмента ST, уплощение или инверсия зубца T) (ср. с. 475).

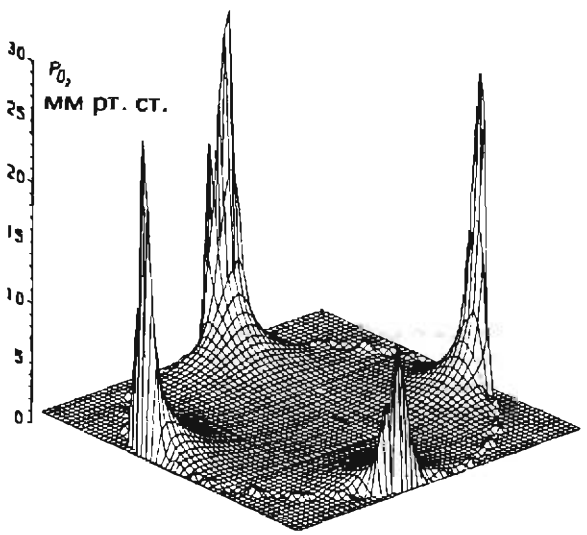


Рис. 23.6. Распределение парциального давления O_2 на поперечном срезе мышечного волокна, богатого миоглобином и снабжаемого четырьмя капиллярами. Расчет сделан для следующих условий физической нагрузки: потребление O_2 0,14 мл·г$^{-1}$·мин$^{-1}$; радиус волокна 25 мкм [25]

Распределение парциального давления O_2 в работающих скелетных мышцах

Распределение парциального давления O_2 в работающих скелетных мышцах в наибольшей степени зависит от *функционирования миоглобина в качестве буфера и переносчика* O_2. Теоретический анализ диффузии O_2 в богатой миоглобином мышечной ткани [25] показал, что при нагрузке могут создаваться очень большие градиенты парциального давления O_2 между кровью капилляров и снабжаемыми этими капиллярами мышечными клетками (рис. 23.6). Когда парциальное давление O_2 в мышечном волокне мало, столь же невелики и градиенты P_{O_2} в этом волокне; следовательно, главным механизмом переноса O_2 в мышечных клетках должна быть облегченная диффузия (с. 631). Результаты этих теоретических расчетов хорошо соответствуют значениям внутриклеточного парциального давления, вычисленным на основе прямых измерений насыщения миоглобина O_2 в одиночных мышечных волокнах [22].

23.3 Регуляция снабжения тканей кислородом и кислородное голодание

Механизмы, обеспечивающие соответствие поступления кислорода потребности в нем

При усиленной деятельности того или иного органа его повышенная потребность в O_2 может удовлетворяться как за счет увеличения снабжения кислородом, так и за счет более полной его утилизации. Как следует из уравнения (2), поступление O_2 к тканям может увеличиваться за счет усиления кровотока либо повышения содержания O_2 в артериальной крови или в результате обоих этих эффектов. Однако повышение содержания O_2 в артериальной крови путем кратковременной гипервентиляции практически невозможно, поскольку в физиологических условиях насыщение гемоглобина кислородом здесь уже составляет около 97%. В связи с этим при временном увеличении потребности какого-либо органа в кислороде доставка последнего возрастает главным образом за счет *повышения скорости кровотока.*

Регуляция кровоснабжения органов. Количество крови, протекающей через орган, зависит прежде всего от величины *сердечного выброса* и *тонуса сосудов, расположенных перед микроциркуляторным руслом* этого органа. Нервные, гуморальные и местные химические факторы, влияющие на периферическое кровообращение, подробно рассмотрены в гл. 20. Здесь же мы остановимся лишь на некото-

рых особенностях регуляции снабжения кислородом мозга, сердца и скелетных мышц.

При усиленной деятельности **мозга** доставка к нему O_2 может возрастать главным образом в результате снижения тонуса мышц сосудистых стенок. К факторам, вызывающим расширение сосудов мозга, относятся *снижение напряжения* O_2 (*гипоксия*) и *повышение напряжения* CO_2 (*гиперкапния*) во внутриклеточном и внеклеточном пространствах, а также *повышение концентрации ионов* H^+ *во внеклеточном пространстве*. Аналогичное действие оказывает умеренное повышение содержания K^+ во внеклеточном пространстве и увеличение содержания аденозина в периваскулярном пространстве. Влияние всех этих факторов уменьшается или полностью устраняется при понижении содержания в периваскулярном пространстве ионов Ca^{2+}, так как эти ионы играют центральную роль в обеспечении тонуса сосудов. Повышение концентрации Ca^{2+} во внеклеточной среде непосредственно вызывает сосудосуживающий эффект, а ее снижение приводит к расширению сосудов [2, 4, 13, 33]. Остается неясным, какой вклад вносит в регуляцию мозгового кровотока влияние вегетативных нервов на диаметр сосудов [2, 3].

При усиленной нагрузке на сердце кровоснабжение **миокарда** увеличивается главным образом за счет влияния местных химических процессов. Главным фактором их инициации служит *снижение напряжения* O_2 *в тканях (гипоксия)*. Так, когда потребности сердца в кислороде превышают его поступление, в миокарде увеличивается содержание аденозина – вещества, оказывающего сосудорасширяющий эффект. Возможно, именно аденозин играет основную роль в увеличении коронарного кровотока. Кроме того, большое значение в местной регуляции кровоснабжения миокарда играют *эйкозаноиды*. Особо важны в этом отношении *простациклин* и *простагландины*, обладающие сосудорасширяющим действием [11]. *Увеличение тонуса симпатических нервов* при нагрузке вначале приводит к снижению кровоснабжения миокарда вследствие возбуждения α-адренорецепторов. Однако одновременно активируются и β-адренорецепторы, что вызывает усиление метаболизма и, как следствие, расширение сосудов. В итоге увеличивается кровоснабжение миокарда (если перфузионное давление достаточно велико) [1, 7, 20].

В вопросе о том, какие механизмы обеспечивают повышение кровотока в *скелетных мышцах*, остается много неясного. Известно, что эти мышцы иннервируются как адренергическими симпатическими волокнами (от активности которых, как и во многих других органах, зависит тонус гладких мышц сосудов), так и холинергическими симпатическими волокнами, оказывающими сосудорасширяющее действие. Полагают, что первичное повышение мышечного кровотока в начале физической работы связано именно с *активацией холинергических симпатических вазодилататоров*. Влияние этих волокон на те отделы микроциркуляторного русла, в которых происходит обмен дыхательных газов и других веществ, выражено слабо. Кровоток в истинных (нутритивных) капиллярах по мере продолжения работы мышц увеличивается, возможно, за счет действия целого ряда местных химических факторов. Все они снижают базальный тонус сосудистых мышц, не зависящий от нервных влияний. Полагают, что к таким факторам относятся прежде всего *повышение содержания* K^+ во внеклеточной жидкости и увеличение ее *осмотического давления*. Кроме того, дополнительное действие может оказывать *гипоксия* мышц. Что же касается напряжения CO_2 и содержания ионов H^+, то сосудорасширяющий эффект этих факторов при работе мышц играет лишь второстепенную роль [3].

Последствия длительного или систематического повышения потребности в кислороде. В том случае, если организм систематически испытывает повышенную потребность в кислороде, сердце должно столь же систематически усиливать свою деятельность. При этом в миокарде наступают *структурные изменения* и масса сердца в целом увеличивается. Такие приспособительные процессы наблюдаются, например, у спортсменов, занимающихся видами спорта, требующими выносливости. Масса сердца у них может достигать 500 г (при норме 200–300 г). Это происходит главным образом за счет увеличения отдельных волокон миокарда (**гипертрофии**). Полагают, что основным стимулятором роста миокардиоцитов служит их *кратковременное кислородное голодание*. Гипертрофия миокарда не может развиваться безгранично, так как при ней ухудшается снабжение миокардиоцитов кислородом. В том случае, если масса сердца превосходит критическое значение, равное примерно 500 г, увеличивается как масса мышечной ткани, приходящаяся на один капилляр, так и количество капилляров; однако прекапиллярные сосуды при этом изменяются незначительно. В результате уровень поступления O_2 к клеткам сердца снижается [6]. Предельный радиус миокардиоцита при гипертрофии составляет около 13,5 мкм (в норме он равен примерно 8 мкм).

В патологических условиях масса сердца может становиться больше критической. В результате наступает кислородное голодание многих участков миокарда, разрушение части миокардиоцитов и нарушение нормальной структуры сердца (*патологическая гипертрофия* сердца с расширением, или дилатацией, его полостей).

При систематическом повышении потребности организма в кислороде могут наблюдаться не только изменения со стороны сердца, но также **увеличение кислородной емкости крови.** В этих условиях, как и при нехватке кислорода на больших высотах (с. 711) или нарушениях легочного газообмена, происходит *усиление эритропоэза* и *синтеза гемоглобина*. Фактором, запускающим эти процессы, служит увеличение продукции, главным образом в почках, эритропоэтина – вещества, ускоряющего образование или созревание *проэритробластов*. Возрастание числа эритроцитов (**эритроцитоз**) и концентрации гемоглобина приво-

дит к повышению кислородной емкости крови. При этом содержание O_2 в артериальной крови повышается, хотя его напряжение остается прежним. Однако вклад эритропоэза в адаптацию очень ограничен, так как при повышении гематокрита возрастает и *вязкость* крови, что вызывает дополнительную нагрузку на сердце.

Причины недостаточного снабжения тканей кислородом

При нарушениях газообмена в легких или переноса дыхательных газов кровью может возникать состояние, при котором доставка кислорода к тканям не соответствует их потребностям в O_2. Такое состояние называют **тканевой гипоксией** (если P_{O_2} снижено) или **тканевой аноксией** (если $P_{O_2} = 0$ мм рт. ст.). Среди возможных причин подобных состояний основными являются следующие:

1) понижение напряжения O_2 в артериальной крови (*артериальная гипоксия*);
2) уменьшение кислородной емкости крови (*анемия*);
3) уменьшение кровоснабжения того или иного органа (*ишемия*).

Артериальная гипоксия. В том случае, если вентиляционно-перфузионное соотношение в легких уменьшается (например, при альвеолярной гиповентиляции; с. 588), в артериальной крови падает как напряжение O_2 (**гипоксия**), так и его концентрация (**гипоксемия**). Одновременно повышается напряжение в артериальной крови CO_2 (**гиперкапния**), и в результате развивается *респираторный ацидоз*. Аналогичные сдвиги напряжения и концентрации O_2 наблюдаются во время пребывания на больших высотах, однако в этом случае напряжение CO_2 в артериальной крови понижается (**гипокапния**), и возникает *респираторный алкалоз* (с. 621).

При тяжелой артериальной гипоксии снабжение тканей кислородом ограничено, и в результате возможны лишь слабые физические нагрузки. В этих условиях (и особенно в органах с высокими потребностями в O_2) напряжение O_2 в капиллярной крови может резко уменьшаться; его падение приводит к **венозной гипоксии** (рис. 23.7 и 23.8). Из рис. 23.7 видно, что при выраженной артериальной гипоксии изменения напряжения O_2 в капиллярной крови в процессе тканевого газообмена соответствуют участку с наиболее крутым наклоном на эффективной кривой диссоциации оксигемоглобина. На этом участке кривой данному изменению содержания O_2 соответствует меньшее изменение напряжения O_2, чем в области более пологого правого участка кривой. В результате профиль напряжения O_2 в капиллярах сильно уплощен, хотя артериовенозная разница по кислороду та же, что и в норме. Благодаря этому ухудшение снабжения тканей кислородом частично компенсируется. На рис. 23.8 представлены кривые, иллюстрирующие эти взаимосвязи на примере коры головного мозга. Напряжение O_2 в артериальной крови в данном случае принято равным 40 мм рт. ст. (5,3 кПа). Когда градиент напряжения O_2 между кровью и тканями становится слишком мал для того, чтобы кислород высвобождался в достаточном количестве, внутриклеточное напряжение O_2 в области венозного конца капилляра падает ниже критического уровня P_{O_2} в митохондриях, что приводит к угнетению энергетического обмена.

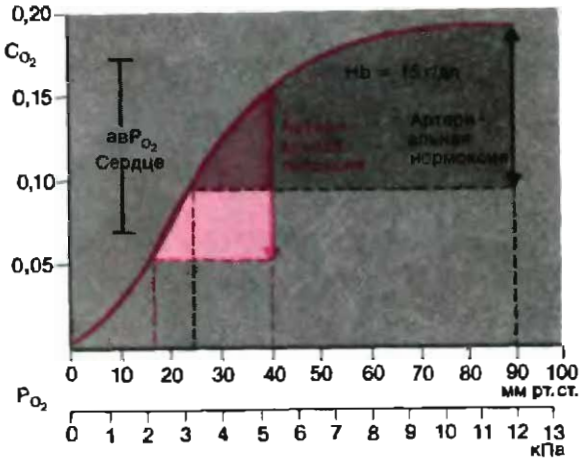


Рис. 23.7. Падение напряжения O_2 в крови при прохождении ее через капилляр в норме и при артериальной гипоксии (P_{O_2} = 40 мм рт. ст. 5,3 кПа). Данные приведены для миокарда (организм в состоянии покоя). В том случае, если напряжение O_2 в артериальной крови значительно снижено, изменения этого напряжения в капиллярной крови соответствуют в основном участку с крутым наклоном на кривой диссоциации оксигемоглобина. Вследствие этого напряжение O_2 уменьшается меньше, чем в условиях нормоксии, что частично компенсирует неблагоприятные начальные условия поступления O_2 к тканям. По оси ординат – концентрация O_2 (C_{O_2}), мл O_2/мл крови; по оси абсцисс – напряжение O_2 (P_{O_2})

Анемическая гипоксия. При *кровопотере или недостаточном синтезе гемоглобина* (**анемия**), а также при *образовании в крови метгемоглобина или отравлении угарным газом* (**функциональная анемия**) уменьшается кислородная емкость крови. Это приводит к снижению содержания в артериальной крови O_2. Подобные нарушения иллюстрирует рис. 23.9, где в качестве примера использован миокард. Если в данных условиях количество кислорода, экстрагированного тканями, не изменяется, то содержание O_2 в крови по мере прохождения ее через капилляр существенно снижается. В области венозных концов капилляров содержание O_2 может достигать такого низкого уровня, при котором

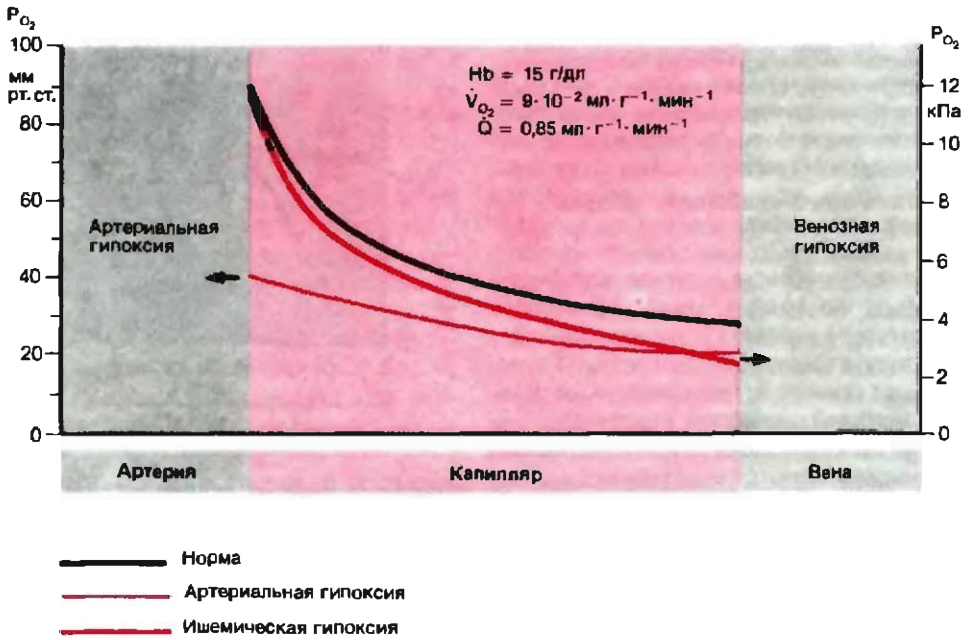


Рис. 23.8. Градиент среднего напряжения O_2 вдоль капилляра коры головного мозга человека в нормальных условиях, при ишемической гипоксии (кровоток снижен на 1/3) и при тяжелой артериальной гипоксии

наступает кислородное голодание тканей (*венозная гипоксия*).

Ишемическая гипоксия. При *нарушении кровоснабжения* какого-либо органа поглощение его клетками кислорода увеличивается, и в результате *возрастает артериовенозная разница по* O_2. Это приводит к увеличению градиента напряжения O_2 вдоль капилляра (венозная гипоксия). Поскольку одновременно снижается градиент напряжения O_2 между кровью и тканями, снабжение клеток кислородом может стать недостаточным (рис. 23.8).

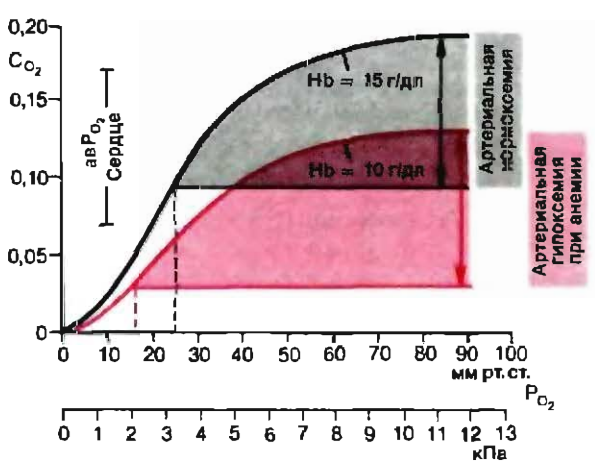


Рис. 23.9. Влияние анемии (Hb = 10 г/дл) на изменения напряжения O_2 в капиллярной крови. Данные приведены для миокарда (организм в состоянии покоя). По оси ординат – концентрация O_2 (C_{O_2}), мл O_2/мл крови; по оси абсцисс – напряжение O_2 (P_{O_2})

Кислородотерапия; кислородное отравление

Во многих случаях с кислородным голоданием можно успешно бороться с помощью кислородотерапии. При использовании этого метода стремятся повысить напряжение O_2 в артериальной крови путем *увеличения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе*. Для этого больному дают либо чистый кислород, либо смесь газов с высоким содержанием O_2 (**изобарическая оксигенация**); можно также помещать больного в барокамеру, давление в которой поднимается выше атмосферного (**гипербарическая оксигенация**). При ишемической или анемической гипоксии кислородотерапия сравнительно малоэффективна, так как при таких состояниях можно лишь незначительно повысить содержание O_2 в артериальной крови путем увеличения его физически растворенной фракции.

Кислородотерапию можно применять лишь в течение короткого периода времени, поскольку длительное вдыхание газовой смеси с высоким содержанием O_2 приводит к **кислородному отравлению**. Так, при нормальном барометрическом давлении чистым кислородом можно дышать не дольше 4 ч. Существенное повышение напряжения O_2 в клетках (*гипероксия*) сопровождается изменениями активности многих ферментов, участвующих в клеточном метаболизме. Так, в условиях гипероксии угнетается окисление глюкозы, фруктозы и пировиноградной кислоты. Классическими симптомами кислородного отравления

служат *потеря сознания* и *судороги*. При этом наблюдается также *снижение мозгового и почечного кровотока*, а также *уменьшение сердечного выброса* в связи с повышением тонуса блуждающих нервов. В легких происходят изменения альвеолярной мембраны, что может сопровождаться нарушением процессов диффузии и накоплением жидкости в интерстициальном пространстве и альвеолах (*отек легких*). У новорожденных детей при длительном (в течении нескольких часов или суток) лечении чистым кислородом наблюдаются *поражения сетчатки*, приводящие к ухудшению зрения и даже полной слепоте.

Для того чтобы при длительной изобарической оксигенации не наступило кислородное отравление, используют не чистый O_2, а газовую смесь. В смеси для взрослых содержание O_2 не должно превышать 0,6, а парциальное давление – величины 450 мм рт. ст. (60 кПа); в смеси для новорожденных и грудных детей содержание O_2 не должно превышать 0,4, а парциальное давление – 300 мм рт. ст. (40 кПа) [10].

Обратимые и необратимые нарушения при острой тканевой аноксии

Во всех случаях острой тканевой аноксии – независимо от того, наступила она в результате внезапного прекращения поступления O_2 из-за закупорки сосуда или вследствие тяжелой артериальной гипоксии – вслед за коротким **латентным периодом**, во время которого клетки функционируют нормально, наступает период нарушения их метаболизма и функции. По мере исчерпания запасов энергии клетки становятся неспособными поддерживать даже самую минимальную активность, и в результате наступает полная **утрата функций**. В то же время структура клеток, как видно из рис. 23.10, за счет использования запасов энергии может сохраняться в течение нескольких минут и даже часов (этот срок зависит от количества энергии, необходимой для поддержания структур). Благодаря этому нарушения, происходящие в *начальном периоде* аноксии, *обратимы*, и восстановление жизнедеятельности клеток возможно. Когда энергетических запасов уже не хватает для сохранения клеточных структур, развиваются *необратимые нарушения*, и в конечном счете наступает гибель клеток. В таких высокодифференцированных клетках, как нейроны, необратимые изменения при температуре тела наблюдаются уже через 10 мин при постоянной аноксии. В то же время в клетках скелетных мышц при таких же условиях и нормальных запасах энергии необратимые изменения наступают лишь через несколько часов.

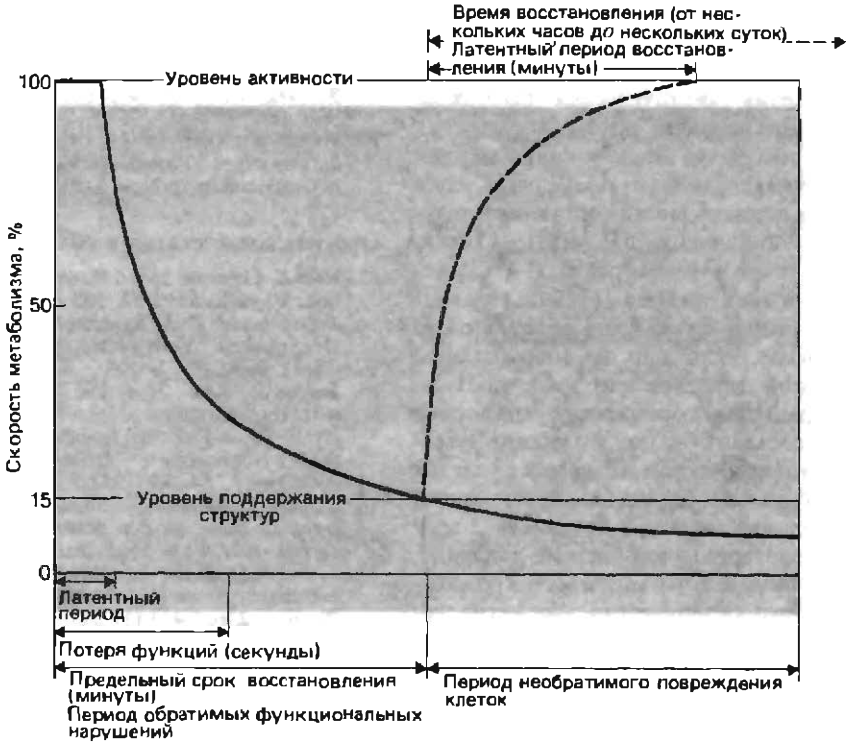


Рис. 23.10. Изменения в тканевом метаболизме во время острой ишемической аноксии и в восстановительном периоде. В нижней части рисунка обозначены периоды времени после аноксии, в течение которых происходят обратимые и необратимые изменения. Штриховая кривая соответствует динамике восстановления нормальных обменных процессов после аноксии. В верхней части рисунка обозначены характерные интервалы восстановительного периода

Утрата функций и их восстановление. Предел сохранения функций (промежуток времени от начала тканевой аноксии до полной утраты функций), или функциональный предел, короче по времени, чем предел оживления (восстановления). Это означает, что после полной утраты функций какого-либо органа в результате тканевой аноксии имеется период времени, в течение которого *возможно полное восстановление его жизнедеятельности.*

Предел сохранения функций и предел оживления особенно коротки в случае **головного мозга**. После полного прекращения мозгового кровотока очень быстро – примерно через 4 с – возникают отдельные нарушения функции мозга, а уже через 8–12 с (*период сохранения функции*) наступает полная утрата его функций с потерей сознания. На ЭЭГ первые изменения наблюдаются примерно через 4–6 с, а через 20–30 с спонтанная электрическая активность головного мозга исчезает и регистрируется изоэлектрическая электроэнцефалограмма (с. 141).

При температуре 37 °С восстановить жизнедеятельность головного мозга можно в течение 8–10 мин после наступления внезапной тканевой аноксии – это *предельный срок оживления головного мозга*. Если аноксия была очень кратковременной, то признаки функционирования мозга появляются примерно через 1 мин после ее прекращения (**латентный период восстановления**). Если же длительность ишемии мозга составляла около 4 мин, то латентный период восстановления увеличивается приблизительно до 10 мин. Для полного же восстановления функций часто необходимы часы или даже дни (**период восстановления**). Даже в том случае, если продолжительность ишемии мозга составляла лишь 1 мин, время восстановления достигает 15 мин. Предел оживления *почек* и *печени* равен 3–4 ч, а период восстановления этих органов – нескольким суткам. Восстановить жизнедеятельность *сердца* можно через несколько часов, если оно не сокращалось, однако при активной деятельности уже через 3–4 мин после прекращения коронарного кровотока сердце теряет способность к поддержанию гемодинамики на нормальном уровне. Если даже удается восстановить деятельность сердца после внезапной остановки кровообращения, оно в течение 4–5 мин не может создать в артериальной системе давление, необходимое для нормального мозгового кровотока, поэтому остановка сердца часто уже через несколько минут приводит к необратимым изменениям в головном мозгу и к смерти. В связи с этим **предел реанимации всего организма** составляет лишь около 4 мин, что значительно меньше, чем предел оживления отдельного жизненно важного органа.

23.4. Литература

Учебники и руководства

1. *Bassenge E.* Physiologie der Koronakdurchbluttung. In: Handbuch der inneren Medizin. Bd. 9/3, S. 1. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. Springer, 1984.
2. *Betz E.* Physiologie und Pathophysiologie der Gehirndurchblutung. In: Handbuch der Medizinischen Radiologie, Bd. 14, S. 194, Berlin, Heidelberg. Springer, 1981.
3. *Golenhofen K.* Skeletmuskel. In: Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellungen. Physiologie der Kreislaufs, Bd. 1, S. 385. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1971.
4. *Hirsch H., Gehirn.* In: Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellungen. Physiologie der Kreislaufs. Bd. 1, S. 145. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1971.
5. *Lehninger A.I.* Bioenergetik. Moleculare Grundlagen der biologischen Energieumwandlungen. 2. Auflage, Stuttgart. Thieme, 1974.
6. *Linzbach A.J.* Pathologische Anatomie der Herzinsuffizienz. In: Handbuch der inneren Medizin., 4. Aufl., bd. 9, S. 706. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer, 1960.
7. *Lochner W.* Herz. In: Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellungen. Physiologie des Kreizlaufs. Bd. 1, S. 185, Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1971.
8. *Lutz J., Bauereisen E.* Abdominalorgane. In: Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellung. Physiologie der Kreizlaufs, Bd. 1, S. 229. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1971.
9. *Piper J., Koepchen H.P.* Atmung. In: Physiologie des Menschen. Bd. 6. 2. Aufl. (Hrsg. *Gauer O.H., Kramer K., Jung R.*). München: Urban u. Schwarzenberg, 1975.
10. *Poulsen H., Jacobsen E.* Die hyperbare Sauerstofftherapie. In: Anaesthesiologie. Intensivmedizin und Reanimation. 5. Aufl. S. 805. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1982.
11. *Schrör K.* Prostaglandine und verwandte Verbindungen. Bildung, Funktion und pharmakologische Beeinflussung. Stuttgart. Thieme, 1984.
12. *Thurau K.* Niere. In: Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellungen. Physiologie des Kreislaufs. Bd. 1, S. 293. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1971.

Оригинальные статьи и обзоры

13. *Betz E.* Cerebral blood flow: Its measurement and regulation. Physiol. Rev., **52,** 595 (1972).
14. *Bretschneider H.J.* Sauerstoffbedarf und -versorgung des Herzmuskels. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., **27,** 32 (1961).
15. *Burton R., Krebs H.A.* The free-energy changes associated with the individual steps of the tricarboxylic acid cycle, glycolysis and alcohol fermentation and with hydrolysis of the pyrophosphate groups of adenosintriphosphate. Biochem. J., **54,** 94 (1953).
16. *Change B., Oshino N., Sugano T., Mayevsky.* Basic principles of tissue oxygen determination from mitochondrial signals. Adv. Exp. Med. Biol., **37A,** 277 (1973).
17. *Cohen J.J.* Is the function of the renal papilla coupled exclusively to an anaerobic pattern of metabolism. Am. J. Physiol., **236,** F423 (1979).
18. *Connett R.J., Gayeski T.E.J., Honig C.R.* Energy sources in fully aerobic rest-work transitions: a new role for glycolysis. Am. J. Physiol., **248,** H922 (1985).
19. *Devous M.D. Sr., Stockely E.M., Chehabi H.H., Bonte F.J.* Normal distribution of regional cerebral blood flow measurement by dynamic single-photon emission tomography. J. Cereb. Blood Flow Metabol., **6,** 95 (1986).
20. *Feigl E.O.* Coronary Physiology, Physiol. Rev., **63,** 1 (1983). Physiol., **2,** 274 (1967).
21. *Frackowiak S.J., Lenzi G.L., Jones T., Heather J.D.* Quantitative measurement of regional cerebral blood flow

and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: theory, procedure and normal values. J. Comput. Tomogr., **4**, 272 (1980).
22. *Gayeski T.E.J., Connet R.J., Honig C.R.* Oxygen transport in restwork transition illustrates new functions for myoglobin. Am. J. Physiol., **248**, H914 (1985).
23. *Greenbaum R., Nunn J.F., Prys-Roberts D., Kelman G.R.* Metabolic changes in whole human blood (in vitro) at 37 °C. Respir. Physiol., **2**, 274 (1967).
24. *Greenway C.V., Stark R.D.* Hepatic vascular bed. Physiol. Rev., **51**, 23 (1971).
25. *Groebe K., Thews G.* Theoretical analysis of oxygen supply to contracted skeletal muscle. Adv. Exp. Med. Biol., **200**, 495 (1986).
26. *Grote J., Thews G.* Die Bedingungen für die Sauerstoffversorgung des Herzmuskelgewebes. Pflügers Arch., **276**, 142 (1962).
27. *Grote J., Zimmer K., Schubert R.* Effects of severe arterial hypocapnia on regional blood flow regulation, tissue PO_2 and metabolism in the brain cortex of cats. Pflügers Arch., **391**, 195 (1981).
28. *Grote J., Schubert R.* Regulation of cerebral perfusion and PO_2 in normal and edematous brain tissue. In: Oxygen Transport to Human Tissue (Eds. *Loeppky J.A., Riedesel M.L.*), S. 169. New York, Amsterdam, Oxford. Elsevier North Holland, 1982.
29. *Kramer K., Thurau K., Deetjen P.* Hamodynamie des Nierenmarks, I. Mitteilung: Capilläre Passagezeit, Blutvolumen. Durchblutung, Gewebshämatokrit und O_2-Verbrauch des Nierenmarks in situ. Pflügers Arch., **270**, 251 (1960).
30. *Kreuzer F.* Facilitated diffusion of oxygen and its possible significance: a review. Respir. Physiol., **9**, 1 (1970).
31. *Krogh A.* The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head nesessary for supplying the tissue. J. Physiol. (Lond.), **52**, 409 (1918/19).
32. *Kunze K.* Das Sauerstoffdruckfeld im normalen und pathologisch veränderten Muskel. In: Schriftenreihe Neurologie. Bd. 3. Berlin-Heidelberg- New York. Springer, 1969.
33. *Kuschinsky W., Wahl M.* Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. Physiol. Rev., **58**, 656 (1978).
34. *Lübbers D.W.* Local tissue PO_2: its measurement and meaning. In: Oxygen Supply. Theoretical and Practical Aspects of Oxygen Supply and Microcirculation of Tissue (Eds. *Kessler M., Bruley D.F., Clark L.C., Lübbers D.W., Silver I.A., Sirmuss J.*). S. 151. München-Berlin-Wien. Urban u. Schwarzenberg, 1973.
35. *Lutz J., Henrich H., Bauereisen E.* Oxygen supply and uptake in the liver and the intestine: Pflügers Arch., **360**, 7 (1975).
36. *Phelps M.E., Mazziotta J.C., Huang S.-C.* Study of cerebral function with positron computed tomography. J. Cereb. Blood Flow Metabol., **2**, 113 (1982).
37. *Sakurada O., Kennedy C., Jehle J., Brown J.D., Carbin G., Sokoloff L.* Measurement of local cerebral blood flow with iodo [^{14}C] antipyrine. Am. J. Physiol., **234**, H59 (1978).
38. *Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C., Des Rosiers M.H., Patlak C.S., Pettrigrew K.D., Sakurada O., Shinohara M.* The [^{14}C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. J. Neurochem., **28**, 897 (1977).
39. *Starlinger H., Lübbers D.W.* Polarographic measurements of the oxygen pressure performed simultaneously with optical measurements of the redox state of the respiratory chain in suspensions of mitochondria under steady-state conditions at low oxygen tension. Pflügers Arch., **341**, 15 (1973).
40. *Strauer B.E.* Dynamik, Koronardurchblutung und Sauerstoffverbrauch des normalen und kranken Herzens. Experimentell-pharmakologische Untersuchungen und Katheteruntersuchungen am Patienten. Basel, München, Paris, London, New York, Sydney. S. Karger, 1975.
41. *Thews G.* Der Transport der Atemgase. Klin. Wschr., **41**, 120 (1963).
42. *Vaupel P., Wendling P., Thome H., Fischer J.* Atemgaswechsel und Glucoseaufnahme der menschlichen Milz in situ. Klin. Wschr., **55**, 239 (1977).

Оглавление

Часть IV. Процессы нервной и гуморальной регуляции

Глава 15. Общие принципы регуляции. М. Циммерман (*пер. О. В. Левашов*) 333

15.1. Основные элементы цепей управления в биологии и технике 333
15.2. Динамическое и статическое поведение цепей управления 336
15.3. Особые свойства систем управления 340
15.4. Литература 341

Глава 16. Вегетативная нервная система. В. Ениг (*пер. Н. Н. Алипов*) 343

16.1. Периферический отдел вегетативной нервной системы 343
16.2. Центральная организация спинномозгового и стволового отделов вегетативной нервной системы 355
16.3. Мочеиспускание и дефекация 361
16.4. Половые рефлексы 365
16.5. Функции гипоталамуса 369
16.6. Лимбическая система и поведение . . . 374
16.7. Литература 382

Глава 17. Эндокринология. В. Вутке (*пер. М. С. Морозова*) 384

17.1. Общая эндокринология 384
17.2. Система задней доли гипофиза 389
17.3. Система передней доли гипофиза . . . 392
17.4. Система щитовидной железы 397
17.5. Система коры надпочечников 400
17.6. Гормоны поджелудочной железы . . . 405
17.7. Гомеостаз баланса кальция и фосфата 409
17.8. Гормоны мозгового слоя надпочечников 411
17.9. Дополнительные эндокринные системы 412
17.10. Литература 412

Часть V. Кровь и система кровообращения

Глава 18. Функции крови. Х. Вайс, В. Елькман (*пер. Н. Н. Алипов*) 414

18.1. Основные положения 414
18.2. Плазма крови 415
18.3. Эритроциты 422
18.4. Лейкоциты 426
18.5. Тромбоциты 430
18.6. Остановка кровотечения и свертывание крови 431
18.7. Защитная функция крови 440
18.8. Группы крови человека 449
18.9. Литература 452

Глава 19. Функция сердца. Х. Антони (*пер. Н. Н. Алипов*) 454

19.1. Строение и общая физиология сердца 454
19.2. Основные механизмы возбуждения и электромеханического сопряжения в сердце 455
19.3. Электрокардиография 466
19.4. Механическая работа сердца 478
19.5. Приспособление сердечной деятельности к различным нагрузкам 485
19.6. Энергетика сокращения сердца 492
19.7. Литература 497

Глава 20. Функции сосудистой системы. Э. Вицлеб (*пер. Н. Н. Алипов*) 498

20.1. Основы гемодинамики 498
20.2. Свойства стенок и изменения диаметра сосудов 503
20.3. Функциональная организация сосудистой системы 506
20.4. Артериальный отдел большого круга кровообращения 509
20.5. Венозный отдел большого круга кровообращения 516
20.6. Микроциркуляция 520
20.7. Лимфатическая система 524
20.8. Регуляция регионального (локального) кровообращения 525
20.9. Регуляция системной гемодинамики 531
20.10. Легочное кровообращение 544
20.11. Кровообращение при некоторых физиологических и патологических состояниях 546
20.12. Кровообращение в отдельных органах и его регуляция 556
20.13. Измерение давления, кровотока и объем крови в сердечно-сосудистой системе 560
20.14. Литература 565

Часть VI. Дыхание

Глава 21. Легочное дыхание. Г. Тевс (*пер. Н. Н. Алипов*) 567

21.1. Дыхательные движения 567
21.2. Легочная вентиляция 571
21.3. Механика дыхания 577
21.4. Газообмен 585
21.5. Легочная перфузия и оксигенация крови в легких 591
21.6. Центральный генез дыхательного ритма и регуляция дыхания 594
21.7. Литература 603

Глава 22. Транспорт газов кровью и кислотно-щелочное равновесие. Г. Тевс (*пер. Н. Н. Алипов*) 605

22.1. Структура и свойства гемоглобина 605
22.2. Перенос кислорода кровью 609
22.3. Перенос CO_2 кровью 614
22.4. Кислотно-щелочное равновесие крови 616
22.5. Литература 624

Глава 23. Тканевое дыхание. Й. Гротс (*пер. Н. Н. Алипов*) 626

23.1. Тканевой метаболизм и потребности тканей в кислороде 626
23.2. Снабжение тканей кислородом 630
23.3. Регуляция снабжения тканей кислородом и кислородное голодание 635
23.4. Литература 640

Учебное издание

М. Циммерман, В. Ениг, В. Вутке и др.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса

В 3-х томах

Том 2

Зав. редакцией канд. биол. наук М. Д. Гроздова
Ведущий редактор О. Ю. Сенцова
Редактор Н. В. Пересыпкина
Художник А. Волков
Художественный редактор Л. М. Аленичева
Технический редактор Л. П. Бирюкова
Корректор Н. Н. Светлова
ИБ № 7983

Лицензия ЛР № 010174 от 20.05.97 г.

Подписано к печати 7.07.98 г. Формат 84 × 108 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура таймс.
Объем 10,25 бум. л. Усл. печ. л. 34,44. Уч.-изд. л. 44,02.
Изд. № 4/8245. Тираж 10 000 экз. Заказ 711.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «Мир»
Комитета Российской Федерации по печати
129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленных диапозитивов
в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»
143200, Можайск, ул. Мира, 93.

СОДЕРЖАНИЕ КНИГИ

Том 1

I. Общая физиология клетки и межклеточные взаимодействия

1. Основы клеточной физиологии
2. Передача информации посредством электрического возбуждения
3. Межклеточная передача возбуждения

II. Двигательные и интегративные функции нервной системы; физиология мышц

4. Мышцы
5. Двигательные системы
6. Интегративные функции центральной нервной системы
7. Нервная система с точки зрения теории информации

III. Общая и специальная сенсорная физиология

8. Общая сенсорная физиология
9. Соматовисцеральная нервная система
10. Ноцицепция и боль
11. Зрение
12. Физиология чувства равновесия, слуха и речи
13. Вкус и обоняние
14. Жажда и голод

Том 2

IV. Процессы нервной и гуморальной регуляции

15. Общие принципы регуляции
16. Вегетативная нервная система
17. Эндокринология

V. Кровь и система кровообращения

18. Функция крови
19. Функция сердца
20. Функции сосудистой системы

VI. Дыхание

21. Легочное дыхание
22. Транспорт газов крови и кислотно-щелочное равновесие
23. Тканевое дыхание

Том 3

VII. Энергетический баланс, работа и влияние окружающей среды

24. Энергетический баланс
25. Тепловой баланс и регуляция температуры тела
26. Физиология труда
27. Экологическая физиология

VIII. Питание, пищеварение и выделение

28. Питание
29. Функции желудочно-кишечного тракта
30. Функция почек
31. Водный и электролитный баланс

IX. Репродукция, беременность и старение

32. Половые функции
33. Репродукция и беременность
34. Старение и старость

X. Приложение

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» ПРЕДЛАГАЕТ

Ревелль П., Ревелль Ч. **Среда нашего обитания,** в 4-х книгах.– Пер. с англ. 76 л., ил. (цветные и черно-белые), 1995.

Кн. I. Народонаселение и пищевые ресурсы
Кн. II. Загрязнение воды и воздуха
Кн. III. Энергетические проблемы человечества
Кн. IV. Здоровье и среда, в которой мы живем

Книга американских авторов – доступное, ясное, написанное в увлекательной, современной манере руководство по экологии и охране окружающей среды.

Рисуя правдивую, хотя и невеселую картину состояния нашей планеты, авторы не ограничиваются простой констатацией того, что есть, а ставят вопросы: что делать, чтобы уцелеть в создавшейся ситуации, каким образом наладить наши отношения с окружающей средой, как добиться того, чтобы наше существование на Земле не угрожало всей остальной жизни, делая сомнительным и наше собственное будущее?

Рассматривая причины создавшегося экологического положения и обсуждая разные точки зрения на возможные и предпочтительные пути выхода из кризисных ситуаций, авторы вовлекают в дискуссию и читателя, заставляя его думать, сопоставлять и не забывать о том, что он действительно Человек разумный.

Книгу с интересом и пользой прочтет любой образованный читатель; она также может быть использована как учебное пособие для студентов вузов и техникумов, изучающих начальный курс экологии и охраны природы; наконец, она будет полезна для преподавателей вузов и учителей школ, которые смогут извлечь из книги не только сумму конкретных знаний, чтобы изложить слушателям, но и нестандартную творческую форму подачи материала.

Хаури П., Линде Ш. **Как победить бессонницу.**– Пер. с англ. 16 л., ил., 1995.

Книга американских авторов содержит научно обоснованные практические рекомендации по борьбе с бессонницей без применения лекарственных препаратов. Один из авторов (проф. Хаури) – ведущий специалист в области терапии сна, создатель известной во всем мире программы лечения бессонницы.

Для невропатологов, психотерапевтов и всех читателей, интересующихся проблемами сна.

Геннис Р. **Биомембраны: Молекулярная структура и функции.**– Пер. с англ. 46 л., ил., 1996.

Книга известного американского специалиста – руководство по мембранологии. Изложены современные представления о структуре мембран и их отдельных компонентов, описаны подходы к анализу механизмов работы мембранных систем клетки.

Для специалистов – биохимиков, биофизиков, физиологов, фармакологов и студентов старших курсов биологических факультетов.

Роуз С. **Устройство памяти. От молекул к сознанию.**– Пер. с англ. 24 л., ил., 1995.

В книге известного английского ученого изложены принципиальные подходы к исследованию памяти, история этих исследований и современные представления об эволюции и механизмах памяти. Книга написана живо и увлекательно.

Для нейрофизиологов – биологов и психологов, всех интересующихся проблемами биологии и психологии.

Ромер А., Парсонс Т. **Анатомия позвоночных**, в 2-х томах.– Пер. с англ. 65 л., ил., 1992

Книга представляет собой фундаментальное руководство по сравнительной анатомии позвоночных животных. Она многократно издавалась за рубежом (перевод сделан с последнего, 6-го, американского издания) и приобрела репутацию классического учебника. К числу достоинств книги относятся:

– энциклопедическая полнота охвата материала,
– выразительные, многокрасочные рисунки,
– подробное описание палеонтологических, эмбриологических и гистологических данных,
– использование функционального подхода к описанию анатомических структур,
– кристальная ясность изложения.

Содержание 1-го тома. План строения тела позвоночного. Родословная позвоночных. Ранние стадии развития. Кожа. Скелет. Мускулатура.

Содержание 2-го тома. Полости тела. Рот и глотка; зубы; органы дыхания. Пищеварительная система. Органы выделения и половые органы. Кровеносная система. Органы чувств. Нервная система. Эндокринные органы.

Книга предназначена для студентов биологических факультетов, медицинских и ветеринарных институтов, а также для специалистов – зоологов, палеонтологов, анатомов.

Книги можно приобрести непосредственно в издательстве «Мир» (Москва, 1-й Рижский пер., 2. Отдел реализации, тел. 286-83-88, 286-82-33).