



# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ ЧАСТЬ 1

ЛОВАТЬ МАКСИМ ЛЬВОВИЧ

ФББ МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ. СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU.

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ, ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ, НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ VK.COM/TEACHINMSU.

# БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА СТУДЕНТКУ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ ФЕДУЛОВУ КСЕНИЮ СЕРГЕЕВНУ

\_\_\_\_

### Содержание

Лекі	ция 1	7
	История физиологии	7
	Строение возбудимых клеток	11
	Мембранный потенциал покоя клетки	12
Лекі	ция 2	18
	Потенциал действия	18
	Молекулярные механизмы возникновения ПД	24
	Рефрактерность	26
	Распространение ПД по волокну	26
	Классификация волокон по скорости проведения ПД	28
Лекі	ция 3	29
	Классификация синапсов	29
	Способы межклеточного взаимодействия у живых организмов	29
	Строение химического синапса	30
	Работа химического синапса	31
	Механизм работы везикулярного аппарата	33
	Устройство везикулы	34
	Судьба медиатора	35
	Особенности нервно-мышечного синапса	36
	События на постсинаптической мембране	37
	Яды – блокаторы нервно-мышечной передачи	40
	Строение и работа электрического синапса	41
Лекі	ция 4	43
	Строение мышц	43
	Этапы работы мышцы	43
	Возбуждение мышцы	44
	Электромеханическое сопряжение	
	Мышечное сокращение	47
	Расслабление мышцы	50
	Затраты АТФ мышцы	. 51





Механика сокращения целой мышцы	51
Механика сокращения волокна	52
Гладкие мышцы	54
Сердечная мышца	54
Лекция 5	
Электрические процессы в ЦНС	56
Торможение	57
Рефлекс	59
Ноцицептивная система	62
Шагательный рефлекс	63
Сухожильный рефлекс	64
Управление движением	65
Классификация типов высшей нервной деятельности	68
Способы классифицирования рефлексов	71
Торможение в ЦНС	71
Принципы координации в ЦНС	73
Лекция 6.	74
Автономная (вегетативная) нервная система	74
Соматическая и вегетативная рефлекторные дуги	75
Парасимпатическая иннервация	76
Симпатическая иннервация	78
Медиаторы ВНС	79
Парасимпатический синапс	80
Симпатический синапс	81
Эффекты медиаторов в зависимости от типа рецептора	82
Ко-медиаторы симпатической передачи, регуляция выброса медиатора	82
Метасимпатический отдел ВНС	83
Лекция 7.	85
Иерархия управления вегетативными функциями	85
Медиаторы ЦНС	88
Требования к веществу для отнесения его к классу «медиаторы»	89
Глутамат	90

Тормозные синапсы	93
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)	93
Глицин	95
Лекция 8.	97
Ацетилхолин	97
Метаботропные синапсы	98
Передача сигнала через Gs-белок	99
Фосфолипазный путь	100
Тирозинкиназный путь	101
Вторичные посредники	101
Дофамин	102
Норадреналин	104
Психостимуляторы	106
Йохимбин	107
Лекция 9.	108
Серотонин	108
Регуляция синтеза и инактивации катехоламинов	110
Гистамин	111
Пептидные медиаторы и ноцицепция	112
Казоморфины	115
Взаимодействие опиатов с норадреналином	116
Пуринергическая передача	117
Единство внутриклеточных каскадов в клетке	118
Лекция 10.	119
Центральная и периферическая нервная система	119
Спинной мозг	120
Серое вещество спинного мозга	121
Белое вещество спинного мозга	122
Эмбриогенез головного мозга	125
Ствол мозга	127
Продолговатый мозг	128
Задний мозг	130

Лекция 11.		134
	Средний мозг	134
	Черепные нервы	135
	Промежуточный мозг	137
	Таламус	138
	Гипоталамус	139
	Гипоталамо-гипофизарная система	140
	Эпифиз	141
	Мамиллярные (сосцевидные) тела	141
	Конечный мозг	142
	Базальные ядра	143
	Кора больших полушарий	143
	Модульный принцип организации коры	145
	Функции коры	150
	Varia Haraya (www.favyyaayag ayamaya) yayama aaayayyag	151
	Круг Папеца (лимбическая система), центр сознания	131
	Белое вещество больших полушарий	
Лек	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	152
Лек	Белое вещество больших полушарий.	152
Лек	Белое вещество больших полушарий	152 153 153
Лек	Белое вещество больших полушарий	152 153 153
Лек	Белое вещество больших полушарий	152 153 153 156
Лек	Белое вещество больших полушарий  щия 12.  Анализаторы (общая характеристика)  Рецепторы  Процессы, происходящие в анализаторах	152 153 153 153 156
Лек	Белое вещество больших полушарий  щия 12.  Анализаторы (общая характеристика)  Рецепторы  Процессы, происходящие в анализаторах  Обонятельный анализатор.  Зрительный анализатор	152 153 153 153 156
Лек	Белое вещество больших полушарий  щия 12.  Анализаторы (общая характеристика)  Рецепторы  Процессы, происходящие в анализаторах  Обонятельный анализатор.  Зрительный анализатор	152 153 153 156 157 158 162
Лек	Белое вещество больших полушарий  щия 12.  Анализаторы (общая характеристика)  Рецепторы  Процессы, происходящие в анализаторах  Обонятельный анализатор  Зрительный анализатор  Фоторецепторы, строение сетчатки	152 153 153 156 157 158 162 165
Лек	Белое вещество больших полушарий  дия 12.  Анализаторы (общая характеристика)  Рецепторы  Процессы, происходящие в анализаторах  Обонятельный анализатор  Зрительный анализатор  Фоторецепторы, строение сетчатки  Путь зрительной информации	152 153 153 156 157 158 162 165
Лек	Белое вещество больших полушарий  тция 12.  Анализаторы (общая характеристика)  Рецепторы  Процессы, происходящие в анализаторах  Обонятельный анализатор  Зрительный анализатор  Фоторецепторы, строение сетчатки  Путь зрительной информации  Ощущение и восприятие	152 153 153 156 157 158 162 165 165
Лек	Белое вещество больших полушарий  дия 12.  Анализаторы (общая характеристика)  Рецепторы  Процессы, происходящие в анализаторах  Обонятельный анализатор.  Зрительный анализатор  Фоторецепторы, строение сетчатки  Путь зрительной информации  Ощущение и восприятие  Методы измерения активности мозга	152 153 153 156 157 158 162 165 165 167

#### Лекция 1.

#### История физиологии

Физиология – это наука, которая отвечает на вопрос «как?». Она изучает основное качество живого — его жизнедеятельность, составляющие её функции и свойства, как в отношении всего организма, так и в отношении его частей. Это интегративная наука, которая граничит с множеством других дисциплин. Физиология – одна из древнейших наук, чьи корни идут от натурфилософии, знахарства. Она в каком-то смысле граничит даже с теологией. Люди издревле пытались найти объяснения тому, что происходит с их организмом.

Началом физиологии можно считать школу Гиппократа. Эта школа была во многом эзотерической и оккультной, но эта первая школа, которая пыталась вывести некоторые аксиомы (клятва Гиппократа). Эта школа постулировала, что человек — это некое единство разных сред. Если эти среды находятся в балансе, то человек здоров. Второй постулат заключается в том, что эти среды могут значительно меняться в зависимости от психического состояния или от изначального склада личности. Другой важнейший принцип школы Гиппократа — «не навреди». Он гласит, что если есть возможность не вмешиваться, то следует дать организму выздороветь самостоятельно.

Следующая веха — эпикурейская школа материалистов конца I века до н.э., которая, основываясь на неких философских взглядах, постулировала, что человеку лучше не думать о том, что он сотворен богом и что есть загробная жизнь, так как это лишь портит его отношение к собственному здоровью. Если человек жив, то смерти нет, если человек мертв, то он ничего не чувствует. Все это постулировалось в книге «о природе вещей». В ней хорошо разработана материалистическая теория и постулируется наличие разных атомов с разной формой и составом, которые сцеплены друг с другом крючками и т. д. То же самое постулировалось и для организма, а именно наличие атомов и молекул, свободных или сцепленных между собой, которые могут сильно влиять на здоровье. Также большой интерес представляют Индийская, Китайская и Арабская школы. Из последней к нам и пришли азы медицины.

Эпоха Возрождения вдохнула новые силы в развитие медицины. Большой вклад в постулирование материальной природы нервной системы ввел Рене Декарт. Он писал о неких центрах в голове и нервах, по которым несутся «духи», которые движутся с конечной скоростью. Такая реакция универсальная и врожденная. В зависимости от воздействия духи направляются в определенную часть мозга и вызывают ту или иную мышечную реакцию. Таким образом, принципы работы нервной системы были заложены именно Рене Декартом.





Школа Аристотеля считала, что мозг — это емкость для охлаждения крови, а мыслящая субстанция находится в сердце. В зависимости от темперамента человека, он может иметь горячее сердце или большой мозг, который хорошо охлаждает кровь. Тут есть зерно правды, ведь чем больше размер префронтальной коры, тем большее тормозное воздействие оказывается со стороны больших полушарий на стволовые центры.

Рене Декарт был сторонником дуализма: он считал, что в каждом из нас есть животная часть и часть от Всевышнего, являющаяся душой. Эти представления были сохранены на очень долгое время (до начала XX века).

В. Гарвей знаменит книгой «Об анатомическом исследовании движения сердца и крови у животных». Дата выпуска этой книги (февраль 1628 года) считается датой формирования физиологии человека и животных как науки. До этого момента большинство исследователей брали за основу натурфилософию. Сформировавшаяся наука была исследовательской. Физиология не могла двигаться дальше, пока не появились представления об электричестве, животном магнетизме.

Л. Гальвани случайно открыл следующий феномен: цинковая и медная проволока, присоединенная определенным образом к лапке лягушке (см. Рисунок 1), вызывает сокращение мышцы аналогично тому, как это происходит перед грозой при контакте с наэлектризованным балконным ограждением. Это привело его к предположению о существовании животного электричества. Далее были изобретены электромашины. Такая машина была совмещена с нервом и наблюдался такой же эффект подергивания лапки.

В XVIII веке произошел огромный прорыв в экспериментальной физиологии. Очень продвинутыми были работы К. Маттеучи, который доказал электрическую природу нервного импульса. Он нарушил целостность мышцы и оболочки нерва и путем сокращения одного нервно-мышечного препарата стимулировал сокращение другого, соединенного с первым. Таким образом, он показал, что электрический ток – основа сокращения мышцы.

Разрабатывалась кабельная теория, которая сравнивала мозг с телефонной станцией, а нервы — с кабелями. Никому не приходило в голову идея о торможении. И. М. Сеченов открыл явление суммации и торможения в ЦНС с помощью простого опыта. Если в слабый раствор кислоты окунуть лапку лягушки, у которой разрушен головной мозг с сохранением ствола мозга, то она будет отдергивать лапку.





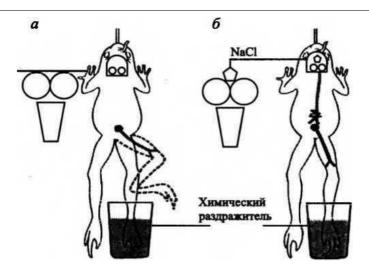


Рисунок 1.1 Опыт Сеченова

К моменту проведения опыта Сеченова было известно, что если приложить кристаллик поваренной соли к какому-либо нерву или мышце, то она сократиться. Таким образом, было известно, что соли натрия провоцируют возбуждение. Сеченов прикладывал кристаллики соли к разным частям мозга и обнаружил, что если приложить его к стволу, то рефлекс исчезает. Если соль вымыть, то рефлекс останавливается. Из этого он сделал вывод, что в мозге есть клетки, которые тормозят данный рефлекс. Он разработал теорию торможения в НС.

И. П. Павлов внес большой вклад в формирование физиологии. Он получил Нобелевскую премию за вклад в изучение регуляции пищеварения. Он наблюдал, что если в стандартных условиях предъявлять собаке некий раздражитель (например, включать лампочку) и давать ей корм, то через определенное время просто включение лампочки будет вызывать слюноотделение. Это не было открытием. Однако, он показал временную динамику того, что происходит: формирование рефлекса, угасание, переключение. То есть он показал механистичность происходящих событий и дал им четкие временные критерии. Из этого следует вывод, что раз эти временные рефлексы по своей структуре и характеристикам такие же, как и безусловные. Это значит, что рефлексы, которые формируются в течение жизни, имеют ту же природу, что и безусловные. Единственное отличие в том, что они могут формироваться после рождения. Этим заключением Павлов разрушил декартовский дуализм: он исключил возможность существования некого духа, который взаимодействует с нашим животным началом. Т. о., стало понятно, что мозг можно изучать, как и другие органы, несмотря на всю его сложность.

В начале XX века Ю. Бернштейном была сформирована теория о биопотенциалах. Он показал, что если есть растворы с разной концентрацией ионов, разделенные мембраной, то между этими растворами будет самопроизвольно устанавливаться





трансмембранный потенциал, который будет зависеть от разности концентраций ионов, которые находятся в этих растворах.

Примерно в это же время был проведен знаменитый опыт Отто Лёви, результатом которого стала гипотеза о химической природе передачи импульсов. Было предположено, что клетки общаются друг с другом через химические посредники, названные медиаторами. Он выделил первый медиатор ацетилхолин, за что был удостоен Нобелевской премии.

Суть опыта состояла в следующем: имелось лягушачье сердце, которое симулировалось возбуждающим нервом, и в ответ на это останавливалось. Через определенное время оно вновь начинало биться за счет собственной автоматии. Также имелась специальная канюля, через которую другое сердце соединялось с исходным (у них был общий раствор). Через определенное время второе сердце также останавливалось. О. Леви утверждал, что время диффузии выделяемого из сердца раствора равно времени задержки. Вычищая этот раствор, он получал ацетилхолин.

В 1932 году казанский исследователь Самойлов доказал это же явление, но более строго. Он обнаружил, что нервно-мышечный препарат лягушки замедляет скорость проведения импульса ровно в 2 раза при охлаждении на 10 градусов. Это связано со свойствами диффузии, которая ослабевает при охлаждении. Таким образом, он показал, что синаптическая передача осуществляется с помощью диффузии медиатора в синапсе.

В 1940-50е года был проведен блестящий опыт Ходжкина, Хаксли и Катца. Изучая экзотические морские объекты, в частности гигантского кальмара и его аксон. На их опытах основывается вся электрофизиология. В результате была представлена электрохимическая схема работы аксона, работа которой совпадает с работой реального нерва. В 80е годы было понятно, как работают те или иные каналы, и на данном этапе изучены структуры многих каналов. Несмотря на накопившийся багаж знаний, многие из них остаются гипотезами.

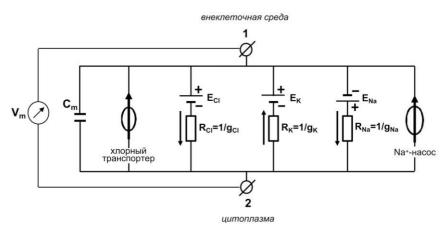


Рисунок 1.2. Эквивалентная электрическая схема мембраны





#### Строение возбудимых клеток

Существует несколько типов возбудимых клеток:

- 1) Нейроны
- 2) Мышечные клетки
- 3) Рецепторные клетки
- 4) Секреторные клетки

Возбудимость – способность к быстрому специфическому стереотипному ответу на специфический стимул. Нейроны проводят импульсы, мышечные клетки будут сокращаться вслед за потенциалом действия. У нейрона существуют определенные особенности строения:

- Он имеет большие размеры: от 3 до 130 мкм (в 10 раз больше, чем, например, глиальные клетки).
- Большую часть тела нейрона занимает ядро, в котором ДНК находится в деспирализованном виде (нейрон постоянно синтезирует огромное количество разнообразных белков).
- У нейрона хорошо развит ЭПР, которые упакованы определенным образом, что хорошо видно в электронный микроскоп. Он получил название *тигроид*. Он может располагаться как в теле нейрона, так и в отростках.
- Имеет отростки двух видов: дендриты (обычно их много, более тонкие) и аксон (всегда один, толстый). Импульсы по дендритам идут к телу нейрона, а по аксону от тела.
- Для обеспечения модификации белков может быть хорошо развит аппарат Гольджи.
- На срез могут попадать синаптические окончания соседних нейронов с уплотнениями между ними.

Существует несколько типов нейронов:

- веретенообразный (кишечнополостные);
- псевдоуниполярный (сенсорный нейрон позвоночных);
- мультиполярный (позвоночные);
- типичный нейрон центральной нервной системы беспозвоночных (ядро выделено в отдельную капсулу, а дендриты переходят через утолщение в аксоны, чего мы не видим у позвоночных)

Степень ветвистости нейронов и их форма может меняться с течением жизни. Толстые миелиновые оболочки нервов (видно на срезе) экранируют аксоны друг от друга. Сверху аксоны окружен соединительнотканной капсулой, состоящей из трех слоев: эндоневрий (вокруг маленькой группы аксонов), периневрий и эпиневрий. Эти





оболочки необходимы для обеспечения механической прочности нерва и электрической изоляции, чтобы потенциал действия не переходил с одного аксона на другой.

#### Мембранный потенциал покоя клетки

## 

Рисунок 1.3 Модельный эксперимент, демонстрирующий возникновение потенциала на полупроницаемой мембране, разделяющей растворы электролита с разной концентрацией C1 и C2 (C1> C2); сверху – равновесный потенциал еще не установился

Пусть емкость разделена на две части полупроницаемой (избирательно проницаемой) мембраной, и в нее налита дистиллированная вода. Мембрана может пропускать только положительные ионы (отрицательный заряд мембраны). Если в одну из частей добавить соль, то произойдет ее диссоциация, и катионы и анионы будут плавать в растворе независимо друг от друга. Катионы будут переходить в другую часть емкости за счет градиента концентраций, а анионы – нет. Таким образом, анионы будут создавать отрицательный заряд в той части, где они остались. Таким образом, сформируется градиент заряда. Часть катионов, которые будут продолжать двигаться по градиенту концентрации, через мембрану будут проходить обратно из-за притяжения анионами. Таким образом, мы будем наблюдать поток катионов в обе стороны. Через определенное время эти потоки уравновесятся, то есть в обе стороны будет идти одинаковое количество катионов, и суммарный ток будет равен нулю. Таким образом, проницаемость мембраны будет высокой, а ток будет равен нулю, так как ионы будут идти с одинаковой скоростью в обе стороны.

Если мы возьмем вольтметр и померим разность потенциалов (трансмембранный потенциал), то с одной стороны будет +, а с другой -. Потенциал, формируемый при равновесии этих двух сил будет состоять из силы концентрационного градиента и силы





электрического градиента. Измеренный при установлении динамического равновесия потенциал будет называться равновесным для данного катиона. Анионы не будут вносить никакого вклада в это равновесие, так как они не могут проходить через мембрану. Равновесный потенциал будет зависеть от концентрации иона, куда мы изначально его насыпали (чем она больше, тем больше потенциал). Однако зависимость не будет линейной, так как не все ионы будут переходить, тут есть зависимость от заряда. Таким образом, равновесный потенциал зависит от градиента концентрации ионов, и отрицательный заряд формируется там, где больше катионов осталось. Рассчитать заряд на мембране можно следующим образом:

$$E = E^{0} + \frac{0,059}{n} lg \frac{a(O\kappa)}{a(Boc)} = E^{0} + \frac{0,059}{n} lg \frac{C(O\kappa)}{C(Boc)}$$

Формула выше была выведена на основе законов термодинамики В. Нернстом. Также ее можно представить в следующем виде:

$$E = \frac{RT}{zF} ln \frac{[X]_o}{[X]_i}$$

Где:

- R газовая постоянная,
- Т температура (по Кельвину),
- z валентность иона,
- F константа Фарадея,
- [X]о и [X]і концентрации ионов по разные стороны мембраны.

Если ион в знаменателе логарифма будет больше, чем в числителе, что логарифм будет отрицательным, значит и потенциал будет отрицательным. Это применимо для любого иона по обе стороны мембраны, если она для него проницаема.

Если подставить все константы и физиологические концентрации калия снаружи и внутри клетки, то значение равновесного мембранного потенциала для калия следующее:

$$E_{K} = -85 \text{ MB}$$
 (при K+ соотношении 1\30)

Все описанные выше процессы применимы и к клетке, в которой высокая внутриклеточная концентрация ионов калия. Мембрана клетки проницаема для калия, поэтому внутри формируется отрицательный заряд. Этот заряд можно померить электродами. Рассмотрим, как формируется трансмембранный потенциал в живой клетке.

Черная мембрана делается следующим образом: берется капля жира, в него вставляются определенные канальные белки, далее мы окунаем железное кольцо и





капаем на него этим жиром, опускаем в воду и начинаем увеличивать в диаметре кольцо. Из-за амфифильности липидов они будут образовывать монослой (мембрану), в который встроятся сами по себе каналы (поскольку у них также есть гидрофобные части и гидрофильные).

То же самое будет происходить и в клетке. Внутри нее работает особый трансмембранный белок – Na-K АТФ-аза. Это один из самых распространенных белков в нейронах, который осуществляет очень важную функцию. За счет энергии одной молекулы АТФ он переносит 3 иона Na+ наружу, а внутрь клетки – 2 иона K.

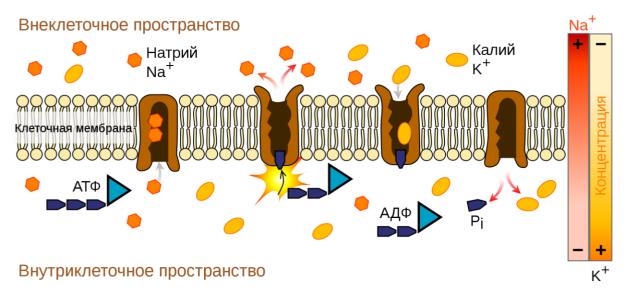


Рисунок 1.4 Работа Na-К АТФ-азы

Считается, что примерно половину энергии мозг тратит на работу данного белка. Таким образом, примерно 5% потребленной нами энергии тратится на работу Na-K АТФазы (так как мозг потребляет примерно 10% всей энергии). 5 перенесенных ионов — это небольшое число. Таким образом, чтобы создать градиент концентрации ионов, этим белкам приходится очень долго работать, а именно в эмбриогенезе это одни из самых ранних белков, которые начинают синтезироваться в клетке. Только к третьему триместру мембранный потенциал достигает -60. Даже при родах некоторые клетки не доходят до необходимого значения равновесного потенциала. Таким образом, Na-K АТФ-аза работает в другой временной шкале по сравнению с потенциалами действия.

Помимо создания потенциала покоя, необходимого для возбуждения клетки и проведения этого возбуждения, на основе Na-K ATФ-азы работают большинство других переносчиков. Na-K ATФ-аза очень консервативна и имеет схожее строение у всех живых существ. За счет градиента натрия и калия, который он создает, работают другие транспортные системы, например, транспорт хлора. Калий, внутриклеточная концентрация которого в 30 раз больше, чем внеклеточная, стремится выйти из клетки по градиенту концентрации, а хлор выходить наружу против градиента не стремиться.





Но за счет *симпортного* транспорта иона калия наружу выбрасывается и ион хлора. Возможен и *антипортный* транспорт, например, кальция. Кальция примерно в 100-500 раз меньше в клетке, чем в межклеточном пространстве. За счет забрасывания иона натрия (внеклеточный ион) внутрь клетки из клетки с помощью транспортера может выбрасываться ион кальция. Эти процессы можно разнести на разные стороны мембраны. Внутриклеточная регистрация мембранного потенциала покоя осуществляется так:

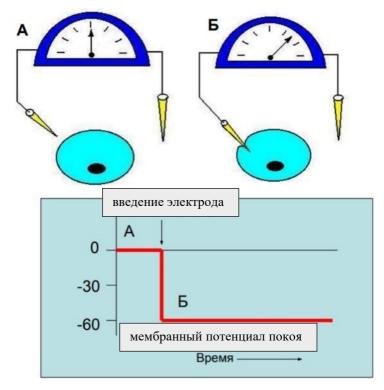


Рисунок 1.5 Регистрация ПП с помощью электродов

Если один стеклянный микроэлектрод оставить снаружи, а вторым проткнуть мембрану клетки, мы увидим, как скачкообразно сформировался потенциал покоя (Рисунок 7.). Величина МПП в возбудимых клетках колеблется от -60 до -90мВ. Самый высокий уровень МПП — в мышечных клетках скелетной мускулатуры, затем идут почечные клетки (хотя они и невозбудимы), затем нейроны, и самый маленький трансмембранный потенциал — у гладкомышечных клеток.

Если правильно синтезировать аминокислотную последовательность канала, то он сам займет нужное место. Таким образом, в канале должна быть гидрофобная часть, которая будет вставлена в мембрану, а также две гидрофильные части, одна из которых должна быть расположена внутри, а другая — снаружи клетки. В центре гидрофобной части должна быть пора, покрытая гидрофильными остатками аминокислот. Соответственно, она может быть заряжена тем или иным знаком, чтобы добиться избирательной проницаемости для определенных ионов.





У этих каналов также должны быть «ворота». Эти ворота постоянно «хлопают», причем с разной скоростью. Их проницаемость может меняться. В какое-то время ворота могут даже впадать в состояние блокировки. Каналов на мембране очень много: до 1000 штук на квадратный микрометр, поэтому электрическое поле, которое будет меняться за счет открытия одного канала, будет хорошо улавливаться другим каналом.

Как мы видим, калий в клетке будет находиться практически в равновесии, так как мембранный потенциал покоя будет близок к равновесному потенциалу калия. Натрий же будет находиться в неравновесном состоянии. Он будет стремиться проникнуть внутрь клетки, и при открытии соответствующих каналов будет это делать.

Если на мембране есть два вида каналов: для калия и для натрия, то мембранный потенциал покоя не может быть больше, чем равновесный потенциал для натрия и меньше, чем для калия (от +67 до -90). Мембранный потенциал может изменяться только в этом интервале.

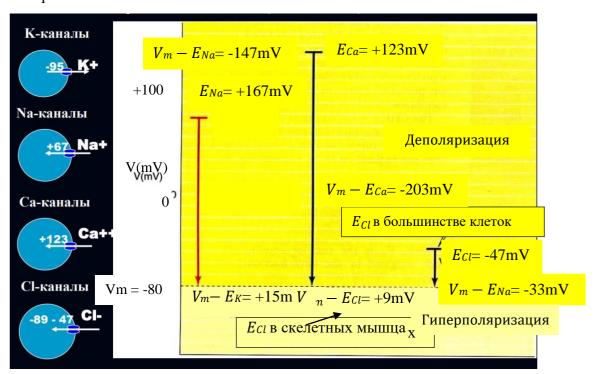


Рисунок 1.6 Границы изменения МПП

Таким образом, необходимо учитывать вклад всех ионов в формирование МПП клетки. Для этого была выведена формула Гольдмана, которая представляет из себя расширенную формулу Нернста:

$$\text{Em}(\text{mb}) = 61 \cdot \log \frac{K_{out}P_K + Na_{out}P_{Na}}{K_{in}P_K + Na_{in}P_{Na}}$$





Мы видим, что в этой формуле концентрация каждого ионы умножена на его проводимость. Таким образом, она отражает вклад каждого иона согласно его проницаемости (Pi). Если принять Pk за 1, то  $P_{Na}=0.023$  Pk, а  $P_{Ca}=0$ . Именно поэтому калий вносит такой большой вклад в ПП.

Проницаемость для хлора может быть разной в разных клетках. Например, в мышцах проницаемость по хлору равно 0,5. Однако, поскольку хлора много снаружи, причем примерно так же, как много внутри калия, то говорят, что он находится в равновесном состоянии и не принимает участие в формировании ПП. Потоки анионов хлора через клеточную мембрану по хлорным каналам утечки в покое выровнены, поскольку равновесный потенциал для ионов С1- близок по величине к потенциалу покоя, создаваемому токами калия и натрия. В этом случае изменение градиента концентрации хлора либо хлорной проводимости, хотя и приведут к сдвигу потенциала покоя, но он будет носить временный характер — в силу способности ионов хлора к перераспределению своей концентрации внутри клетки и постепенному изменению равновесного потенциала, «подстраиванию» его К величине, определяемой соотношением калиевого и натриевого компонентов. Таким образом, все дело в особом распределении концентраций хлора снаружи и внутри клетки.

Кальциевых каналов на аксоне нет, поэтому его вклад в ПП нулевой, каким бы большим не был его концентрационный градиент.





#### Лекция 2.

#### Потенциал действия

Зачем клеткам нужен такой градиент заряда на мембране? Такой ПП нужен для того, чтобы его быстро сбрасывать и превращать в потенциал действия.

- Если мембранный потенциал находится в области от -70 (у мышечной клетки от -90) до -60 мВ, то это ПП.
- Если МП идет в сторону нуля, то это *деполяризация*. Если МП возвращается к исходному значению, то это *реполяризация*.
- Если МП становится более отрицательным, чем ПП, то это гиперполяризация.

Если взять неживую мембрану или диэлектрик, например, кусок сала и приложить к нему прямоугольный импульс, то на мембране мы увидим сглаживание этого импульса на моменте деполяризации и реполяризации. Если импульс будет коротким, то будет наблюдаться подобие ПД. Однако если мы перевернем этот стимул с деполяризующего на гиперполяризующий, то мы увидим ту же самую зеркально отраженную картину. Это будет доказательством, что то, что мы регистрируем — это не пассивный ответ, а активный.



Рисунок 2.1 Изменения МП

Чем больше будет сопротивление мембраны, тем нужно больше времени для накопления трансмембранного потенциала. Сглаживание На рисунке9 при деполяризации (скорость деполяризации) будет определяться постоянной времени **tm=Rm\*Cm**. Чем больше будет сопротивление мембраны или диэлектрика, тем больше понадобиться времени для накопления трансмембранного потенциала на ней. Аналогично с емкостью мембраны. Чем толще будет аксон (толстая миелиновая оболочка), тем больше будет этот «завал». Что будет происходить в живой клетке, если воткнуть в нее стеклянные электроды?

Пусть клетка крупная и возбудимая, например, нейрон. Мы увидим, что ПП равен примерно -70 мВ. Далее мы будем сообщать клетке стимулы постепенно нарастающей амплитуды. На малые стимулы мы увидим малый ответ, который будет пропорционален





силе стимула, который мы будем сообщать. В определенный момент стимул достигнет значения, при котором МП достигнет примерно -50 мВ. С этого момента вне зависимости от того, насколько мы будем увеличивать или удлинять стимул, мы будем наблюдать скачкообразное изменение потенциала до очень больших значений. Потенциал будет становиться положительным (овершут) и будет доходить до +30-50 мВ (верхняя планка — равновесный потенциал для ионов натрия. Это скачкообразное изменение потенциала — потенциал действия (ПД). Длительность ПД — от 0,5 до 1,5 мс. Он быстро спадает (реполяризация) и уходит в следовые процессы (следовая гиперполяризация).

Важно то, что если в этот момент мы будем давать такой же стимул (или даже больший), то мы увидим только локальный ответ. Таким образом, после ПД будет наблюдаться период невозбудимости – период рефрактерности.

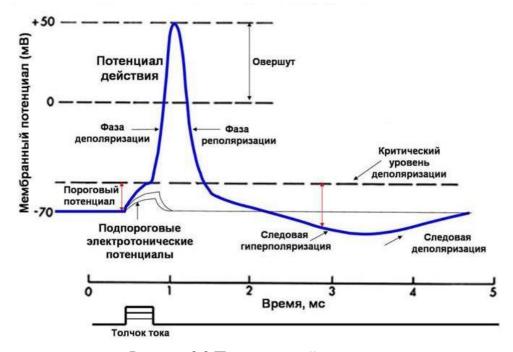


Рисунок 2.2 Потенциал действия

За счет емкостных свойств мембраны изменения МП «заваливаются» и превращаются в плавное нарастание потенциала. Таким образом, мы видим, что ПД всегда одинаковый и практически не изменяется, причем в любом месте аксона. ПД подчиняется закону «все или ничего». Свойства ПД:

- Вызывается пороговым (или бОльшим) стимулом
- Амплитуда не зависит от силы раздражения
- Распространяется по всей мембране, не затухая
- Связан с увеличением ионной проницаемости мембраны (открытием ионных каналов)





• Не суммируется (есть рефрактерность), один ПД никогда не будет «наплывать» на другой, это дискретная величина.

ПД можно сравнить с частотным кодом для компьютера, с помощью которого можно передавать информацию в разные клетки. Это универсальный язык для всех возбудимых клеток.

Представим, что у нас нет возможности проткнуть мембрану клетки электродом, поскольку миелиновая оболочка слишком толстая или по иным причинам. Мы можем приложить вольтметр к коже: в одной части будет стимулирующий электрод, в другой – регистрирующий. Если сообщать стимулы силой в несколько В, то этого будет достаточно для того, чтобы вызвать ПД, а если будет хороший усилитель, то можно будет ограничиться несколькими мВ. Это хороший способ измерения скорости проведения ПД (например, при травмах).

При прикладывании такого вольтметра к коже, то мы будем видеть, что ПП равен нулю, поскольку нерв заряжен по всей длине одинаково. После стимуляции мы увидим двухфазный ПД. Когда волна возбуждения проходит по участку под электродом, ближайшим к месту раздражения (А), наружная поверхность мембраны в этом участке становится электроотрицательной по отношению к точке Б. Это вызывает отклонение луча осциллографа вверх. Когда волна возбуждения покидает этот участок, луч возвращается в исходное положение. Затем возбуждение достигает участка под вторым электродом Б; этот участок в свою очередь становится электроотрицательным по отношению к точке А и луч осциллографа отклоняется вниз. Распространение возбуждения становится причиной возникновения двухфазности потенциала действия.

Если расстояние между электродами будет мало, то импульсу от второго электрода будет ближе к импульсу от первого. В результате они будут нивелировать друг друга. Под первым электродом не будет нисходящей части, но амплитуда будет сохранена, а под вторым будет «съедена» амплитуда, но сохранится длительность. То есть мы можем мерить амплитуду по верхнему зубцу, а длительность ПД почти без искажения получать с нижнего зубца. Следует отметить, что направленность стимула вниз не означает гиперполяризизацию (это деполяризация).

Ходжкин, Хаксли и Катц выдвинули воротную гипотезу ПД, за которую были удостоены Нобелевской премии. Они брали мощный аккумулятор и фиксировали потенциал на определенном уровне. То есть они обнуляли ПП. При этом они видели токи, которые текли через мембрану и которые они могли померить на вольтметре (метод voltage clamp).





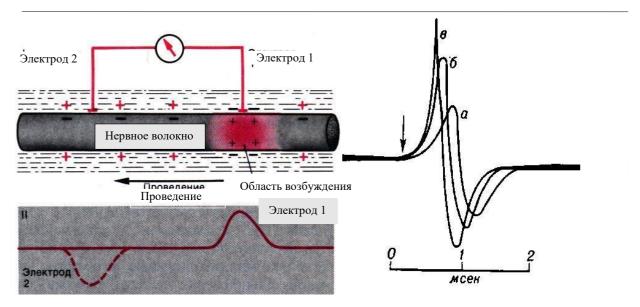


Рисунок 2.3 Внеклеточная биполярная регистрация двухфазного ПД

Они увидели, что сначала идет быстрый ток в клетку, который довольно быстро сменяется током из клетки, не затухающим все время, пока зафиксирован нулевой потенциал на клетке. Предстояло выяснить, что из себя представляют входящие и выходящие наблюдаемые токи. Для этого они воспользовались ядами, блокирующими определенные каналы. Опыты проводились на гигантском аксоне кальмара, который имеет всего два вида каналов — натриевые и калиевые. Толщина аксона — доли мм (примерно, как волос) очень удобна для исследования, его не нужно подогревать, легко выделить и в нем можно заменить раствор не только снаружи, но и изнутри.

Исследователи использовали яд рыбы фугу — *темродотоксин*, который блокирует натриевые токи и вызывает паралич, в первую очередь, дыхательный мышц, отчего наступает смерть. При воздействии этого токсина на аксон они заметили, что входящий ток полностью исчез. Из этого был сделан вывод, что входящий ток — натриевый.

Также был использован *темраэтиаммоний* — блокатор калиевых каналов, который имеет ковалентные связи и буквально застревает в канале. Таким образом, ученые увидели, что исчез выходящий ток, а также заметили, что натриевый ток сам по себе инактивировался, в отличие от калиевого, который продолжал течь все время, пока мембрана была деполяризована. Натриевый ток резко нарастал и спадал, уходя в ноль. Ходжкин предложил следующую схему:





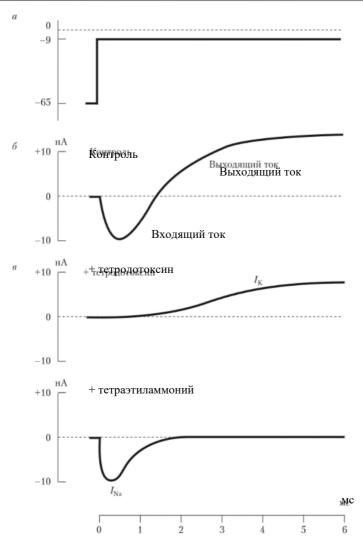


Рисунок 2.4 Регистрация внутриклеточных токов методом фиксации потенциала

Есть некая мембрана, содержащая пору и две створки: m (mobile, быстрая) и h (heavy, тяжелая или медленная). Одна из них заряжена положительно и помещена сверху (m), а другая – внутри (h). Было показано, что при плавной деполяризации m-створка при определенном уровне МП открывается, причем количество открытых створок на мембране зависит от уровня деполяризации. При этом h-створка начинает закрываться, при этом даже при ПП часть этих створок закрыта. Таким образом, у канала есть примерно четверть мс, пока открыта m-створка и еще не до конца закрыта h-створка. В это время через канал идет входящий натриевый ток. Далее происходит блокировка канала за счет закрытия h-створки. Если после этого вновь постараться деполяризовать мембрану, то канал не откроется. Для открытия тяжелой створки необходимо, чтобы произошла реполяризация и прошло определенное время. Тогда канал имеет возможность вернуться к исходному состоянию. Так как время прохождения тока очень мало, то концентрация натрия в клетке увеличивается незначительно (всего в клетку





входит  $10^{14}$  ионов натрия). Это дает нерву проводить большое количество ПД без сильных изменений концентрации ионов.

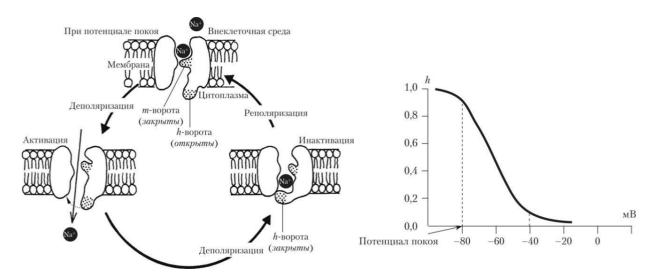


Рисунок 2.5 Механизм работы потенциалзависимых натриевых каналов

Таким образом, мы видим, что при ПД нарастает количество открытых натриевых каналов, увеличивается входящий натриевых ток, после чего он резко блокируется. Одновременно с этим при деполяризации происходит открытие потенциалзависимых калиевых каналов и увеличение реполяризующего выходящего калиевого тока. Ток натрия больше по амплитуде, но короткий по времени, а калиевый ток меньше по амплитуде, но более длинный. Поэтому грубо можно сказать, что сколько натрия входит в клетку во период ПД, столько калия из нее выходит.

Почему открытие одного канала не вызывает ПД? Мы помним, что на мембране в покое много калиевых каналов утечки, которые постоянно открыты. Как только входящий натрий начинает переносить положительный заряд внутрь клетки, тут же начинается выходящий ток калия. Какое-то время эти токи конкурируют до тех пор, пока открытых натриевых каналов на мембране не становится хотя бы на один больше, чем калиевых. Тогда каждый дополнительно открытый натриевых канал вносит свои ионы, и процесс переходит в лавинообразную фазу, при котором открытие натриевых каналов за счет дополнительной деполяризации мембраны стимулирует открытие дополнительных каналов. Это цикл Ходжкина-Хаксли. Порог для возникновения ПД равен примерно -50 мВ. Далее, после открытия всех натриевых каналов, наступает период рефрактерности, чем объясняется следовая гиперполяризация, во время которой нет натриевых токов, но есть калиевые.

Фазы ПД имеют различную длительность. Они зависят от температуры, диаметра волокна и т. д. Амплитуда ПД нейрона — около 110 мB.





- порог (около 50 мв, ток Na > K)
- 2 деполяризация 0,5 мс (вход Na)
- 3 овершут (перелет)
- 4 реполяризация 0,5- 1мс (блок Na, активация К токов)
- 5 следовая гиперполяризация, до 3 мс (ток К)
- 3-5 период рефрактерности (блок Na, активация К токов)

#### Молекулярные механизмы возникновения ПД

Эти механизмы были открыты Эрвином Нейером и Бертом Сакманом в 1991 году. за что они были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины «за открытия в области работы одиночных ионных каналов». Данная работа была проведена благодаря методу patch clamp. Особенность этого метода – использование стеклянных микроэлектродов на точечном участке мембраны. Для этого вместо максимального заострения кончика электрода было проведено его оплавление. Кончик электрода сделали мягким и достаточно тупым (чтобы он не протыкал мембрану, а прикасался к ней). Таким образом, электрод присасывался к мембране. В этом месте образовывался гигаомный контакт, так как сопротивление вокруг контакта было очень большим. Далее, если резко изъять электрод, то нам удастся изолировать часть мембраны с несколькими каналами. Далее мы окунаем электрод в раствор, который создает имитацию внутриклеточной среды. Если изымать электрод более плавно, то мембрана замкнется. В первом случае мы реализуем механизм inside-out, во втором – outside-out. Этот метод часто применяется на практике. Разные манипуляции приводят к разному расположению каналов: они могут быть как внутри присоски, так и вне ее, а также могут быть расположены разными сторонами. Это сделано для того, чтобы имелась возможность добавлять блокаторы с разных сторон, а также менять концентрацию ионов и работать с избирательными протеазами.

Было выяснено, что амплитуда тока через натриевые каналы постоянная, что они срабатывают только один раз, а длительность протекания тока может немного варьировать.

Калиевые каналы могут «хлопать» в самых разных режимах. Проводимость у этих каналов почти такая же, как у натриевых, но он не имеет тяжелой инактивационной створки. Этим и объясняется то, что он будет течь все время, пока мембрана деполяризована.

Структура потенциалзависимых каналов хорошо изучена. Известно, что в натриевом канале m-ворота — это положительно заряженная спираль, всплывающая за счет заряда при потере ПП и раздвигает канал. Так как она входит на небольшое расстояние, то ее работа быстрая. h-створку называют «шар на цепи». Это глобула, которая висит на альфа-спирали. При потере ПП этот шар заплывает внутрь канала.





Считалось, что быстрая створка натриевого канала находится внутри него, сейчас же есть сведения, что она находится вне канала и не горизонтально (под углом).

Каналы состоят из 4 доменов, каждый из которых состоит из 6 сегментов. Четвертый сегмент, имеющий в составе много положительно заряженных аминокислотных остатков — сенсор потенциала. Между третьим и четвертым доменом находится «шар на цепи». Пора канала находится между 5 и 6 сегментами.

Как обеспечивается селективность канала для каждого иона? Дело не только в размерах ионов (ион натрия меньше, чем ион калия). Анионы не пропускаются через канал за счет того, что он выстлан отрицательно заряженными остатками глутамата. Ионы в растворе окружены гидратной шубой из молекул воды (за счет водородных связей). Ион в шубе более крупный, чем без шубы. Перед прохождением через калиевый канал происходит снятие гидратной шубы с иона калия. После этого он занимает 4 последовательными позициями, взаимодействуя с остатками глутамата. Таким образом, ион «протискивается» через пору канала.

Допустим, ион натрия попытался пройти через калиевый канал. Он также снимет шубу перед прохождением через канал, но из-за меньших размеров не сможет взаимодействовать со всеми четырьмя остатками глутамата, поэтому он застрянет на входе в канал и будет вскоре вытолкнут оттуда.

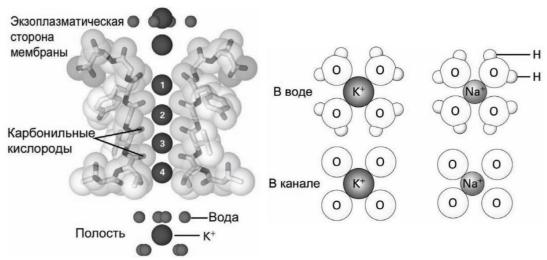


Рисунок 2.6 Селективность калиевого канала

Таким образом и достигается избирательная проницаемость. Небольшое число ионов натрия может проскочить через калиевый канал, но оно очень незначительно. Калий не может пролезать в натриевый канал из-за размеров.

Каналы могут иметь очень разнообразную структуру у разных организмов. Например, калиевые каналы у бактерий, обладая теми же функциями, имеют всего два домена. Некоторые каналы состоят не из одного четырехдоменного белка, а из четырех





белков. Кальциевые каналы обладают большим разнообразием окружающих их бетасубъединиц. У всех каналов внутри клетки есть сайты фосфорилирования, за счет которых можно регулировать активность белка. Следует отметить. Что натриевые каналы очень близкого по строению вида есть не только в возбудимых клетках (например, в почках).

Блокаторы каналов могут использоваться в некоторых случаях и дозах в качестве лекарств. Например, амилорид – блокатор натриевых каналов, который используется как диуретик. Также многие блокаторы натриевых каналов являются анестетиками и анальгетиками (блокировка проведения болевого импульса). Лидокаин — самый эффективный местный анестетик, безопасный и достаточно избирательный. Он на время садится на натриевые каналы. Отметим, что анальгетик устраняет боль, а анестетик выключает сознание. Эти функции можно выключать по отдельности.

#### Рефрактерность

Рефрактерность - снижение способности клетки отвечать на раздражение в результате временной инактивации натриевых каналов. Причина возникновения рефрактерности заключается в работе h-створки. Она блокирует канал, не давая натрию проникать внутрь клетки в ответ на стимул.

Период рефрактерности состоит из:

#### • Абсолютной рефрактерности

- Генерация ПД невозможна
- Вызвана инактивацией большинства Na каналов
- Начинается со стадии деполяризации

#### • Относительной рефрактерности

- Генерация ПД возможна при увеличении интенсивности раздражителя (порог раздражения увеличен)
- Может длиться до 8 мс

Рефрактерность связана с:

- Тем, что некоторая часть Na+ каналов все еще инактивирована
- Усилением тока К+ наружу

Вместе эти два периода называются общей рефрактерностью.

#### Распространение ПД по волокну

Входящий при возбуждении натриевый ток создает область изменения потенциала (мембрана снаружи имеет отрицательный заряд, изнутри — положительный). От положительно заряженных участков внутри и снаружи текут токи к отрицательно заряженным участкам. Это локальные круговые токи. Они вызывают открытие





натриевых каналов на следующих после возбужденного участка областей волокна, что приводит к генерации ПД. Таким образом, возбуждение смещается вперед. Возбуждение не может пойти в обратную сторону из-за рефрактерности. Если возбудить участок посередине аксона, то возбуждение пойдет в обе стороны. Из этого следует вывод, что если есть ветвистое дерево из окончания аксона и если мы сильно деполяризуем одну из ветвей, то возбуждение пойдет не только к телу аксона, но и может перейти на соседние ветви. Такое явление наблюдается в болевых волокнах (иррадиация боли). Это будет называться ретроградным проведением сигнала.

Чем быстрее идет проведение импульса, тем быстрее происходит реакция на раздражитель. Это выгодное приобретение в эволюции. Поэтому в ней идет постоянная борьба за возможность увеличения скорости проведения импульса. За счет чего может замедляться проведение импульсов? В первую очередь, это может происходить из-за потери токов за счет сопротивления аксоплазмы. Также может мешать то, что токаи могут утекать через мембрану. Чем больше сопротивление мембраны, тем больше токи будут течь вдоль, а не поперек мембраны.

Увеличение диаметра волокна повышает скорость проведения за счет уменьшения сопротивления цитоплазмы (именно поэтому аксон кальмара имеет такую большую толщину). Этот метод повышения скорости проведения плох тем, что на поверхности волокна должно будет находиться большое количество каналов. Это очень энергозатратно, такой нерв будет работать с большим утомлением.

Другой способ — увеличение сопротивления наружной мембраны. Этим путем шли позвоночные животные. У их нервных волокон появилась миелиновая оболочка за счет обмотки их шванновскими клетками. Это не дает возможности токам пройти через мембрану. Именно поэтому токи вынуждены течь вдоль по аксоплазме. Перед появлением потоков ионов идет распространение поля, что происходи практически со скоростью света. Если это поле не потерялось, то оно может дойти до перехвата Ранвье — места на волокне, лишенное миелиновой оболочки. В норме поле проходит через дватри перехвата, что обеспечивает надежность проведения (один из перехватов может оказаться нефункционален). Такой способ проведения возбуждения называется сальтаторным (скачкообразным). Проведение возбуждения у беспозвоночных называется эстафетным (непрерывным). Скорость первого — до 120 м/с, второго — до 40 м/с.

Скорость проведения возбуждения можно оценить по *постоянной длины волокна* (от 0,1 до 1 см):

$$\lambda = 1/2 \sqrt{(d*Rm/Ri)}$$

Где:

**d** - диаметр волокна





**Rm** – сопротивление мембраны

#### **Ri** – сопротивление аксоплазмы

**λ** - расстояние, на котором потенциал уменьшается до 1/е своей исходной амплитуды (то есть, до 37 % от первоначального значения). Этот показатель отражает крутизну падения токов от места их приложения. Чем он больше, чем длиннее могут быть шванновские клетки и тем быстрее будет проведение импульса.

#### Классификация волокон по скорости проведения ПД

Скорость проведения ПД по разным типам волокон может быть разной, что может быть положено в основу их классификации:

Тип	Функции волокна	Средний диаметр,	Средняя скорость
	(выборочно)	МКМ	проведения, м/с
Αα	Двигательные, чувствительные волокна скелетных мышц	15	100 (70–120)
Αβ	Кожные сенсоры прикосновения и давления	8	50 (30–70)
Αγ	Двигательные волокна мышечных веретен	5	20 (15–30)
Αδ	Кожные афференты температуры и боли	<3	15 (12–30)
В	Симпатические преганглионарные волокна	3	7 (3–15)
С	Кожные афференты боли	1	1 (0,5–2)

Таблица 2.1 Скорость проведения ПД по разным типам волокон





#### Лекция 3.

Для чего нужен ПД и какова цель проведения импульсов по аксону? Мы знаем, что основная цель — это донесение информации с помощью частотного кода. Аксон обычно заканчивается синаптическим бутоном, который контактирует с другой клеткой. Это место соединения двух клеток называется синапсом. На одном нейроне могут оканчиваться сотни и тысячи синаптических окончаний.

#### Классификация синапсов

Классификация синапсом может быть проведена разными способами в зависимости от того, с какой точки зрения мы их рассматриваем.

По расположению синапсы делятся на:

- аксо-соматический (пресинапс подходит к телу нейрона)
- аксо-дендритный (подходит к короткому отростку)
- аксо-аксональный (пресинапс подходит к другому синапсу и модулирует его работу)
- аксо-васкулярный (пресинапс оканчивается на стенке кровеносного сосуда)
- нервно-мышечный (пресинапс подходит к мышце)

#### По механизму действия:

- Химический (99%) могут быть канальными и метаботропными
- Электрический (в грубом приближении не происходит выделения никаких веществ, то есть нейротрансмиттеров)
- Электрохимический (совокупность химического и электрического)

#### Способы межклеточного взаимодействия у живых организмов

Молекулы «кворума» - характерен для бактерий, очень древний способ взаимодействия. Суть в том, что для активизации определенных генов необходимо большое количество бактериальных клеток, так как они выделяют соответствующие сигналы вещества, близкие к адреналину и норадреналину — циклические производные дигидроксипентадиона и другие соединения, под влиянием которых данные гены включаются. В ряде случаев эти вещества могут выделяться не бактериями, а организмами, в которых живут бактерии. То есть идет непрерывный синтез этих веществ, и когда бактерий много, концентрация их в межклеточном веществе возрастает, что способствует активизации замороженных генов.

Метод молекул кворума не подходит для взаимодействия между нейронами, поскольку он медленный, и с его помощью невозможно ограничить синтез сигнальных молекул. Поэтому идет постепенная специализация, и более продвинутые





многоклеточные организмы начинают общаться веществами, упакованными в везикулы. Преимущества помещения вещества в капсулу в том, что оно перестает действовать на хозяина. Можно накопить большое количество этих капсул, но клетка будет неактивной.

Синапс – лишь один из множества везикулярных способов передачи вещества. Также существует передача вещества в двумембранной везикуле (везикула с везикулами) и многие другие способы. Данная форма взаимодействия очень распространена, особенно активно сейчас изучаются везикулы, которые содержат не только гормоны, но и регуляторные пептиды. Например, так может происходить передача мРНК, которые могут считываться в соседней клетке. Таким образом, обеспечивается специфичность действия. Однако, проблема в том, что прекращение этого действия будет достаточно долгим и неспецифичным. Поэтому организмы перешли к более специализированным структурам - синапсам.

Отметим, что в мозге довольно большая часть медиаторов выделяется и реципируется не синаптически, а в виде тканевых псевдогормонов или регуляторных факторов.

#### Строение химического синапса

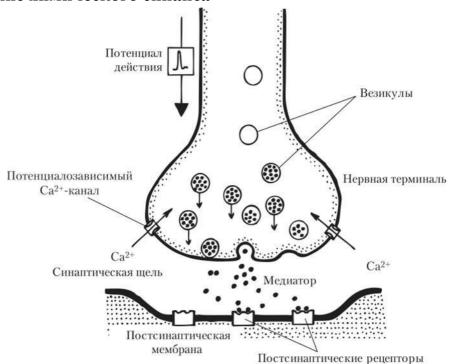


Рисунок 3.1 Общий план строения синапса

Окончание аксона — *терминаль*, ее окончание — *пресинаптическая мембрана*. Выступ на следующей клетке — *постинаптическая мембрана*. Пресинаптическую мембрану можно узнать по наличию пузырьков с *медиатором* - веществом, с помощью которого две клетки взаимодействуют друг с другом. Он выбрасывается из везикул в





синаптическую щель и воздействует на белки на постсинаптической мембране – рецепторы. Существуют насекомые, которые для облегчения полета выкидывают ядра нервных клеток. Поэтому их нейроны не содержат сомы: у них есть только дендриты и аксоны.

У людей клетки в мозгу содержат ядра, но тем не менее, они очень компактизированы и практически лишены межклеточного пространства, что стоит учитывать при изучении схем, отражающих строение синапсов. Именно поэтому выбрасывание медиатора в синаптическую щель происходит очень локально, практически не растекаясь на соседние клетки (хотя может растекаться на глиальные). Поэтому при работе синапса его концентрация практически мгновенно повышается, и также мгновенно она уменьшается после окончания синаптической передачи.

#### Работа химического синапса

ПД бежит по аксону, который перед синапсом обильно ветвится и теряет миелиновую оболочку. ПД доходит до пресинаптической мембраны, в которой нет натриевых каналов. Однако здесь есть потенциалчувствительные кальциевые каналы, которые срабатывают на изменение потенциала и впускают в клетку кальций. Кальций подходит к везикулам, за счет чего они теряют свой отрицательный заряд и могут «прилипнуть» к пресинаптической мембране и вывернуться наизнанку, выбросив содержимое в синаптическую щель. Однако, это очень простая схема.

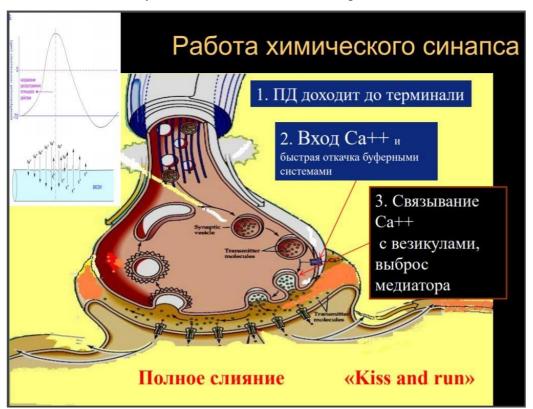


Рисунок 3.2 Выброс медиатора в синаптическую щель





Стало известно, что помимо полного слияния везикул с пресинаптической мембраной существует механизм *kiss and run*. Везикула приплывает к мембране, выбрасывает часть своего содержимого в синаптическую щель и уходит обратно вглубь цитоплазмы. Работа синапса обычно исследуется на классическом препарате мышцы диафрагмы мыши. Поэтому нервно-мышечный синапс наиболее глубоко изучен по сравнению с остальными типами синапсов.

Суммарный потенциал, который мы видим на мышце и который вызывает ее сокращение является суммой (суперпозицией) миниаты потенциалов концевой пластинки (МПКП). Пресинаптическая мембрана нервно-мышечного синапса называется концевой пластинкой, поскольку этот синапс имеет особую структуру — он очень длинный и плоский, лежит на мышце. Каждый МПКП составляет около 1 мВ. Эти потенциалы вызываются выбросом содержимого одной везикулы. Как оказалась, каждая везикула содержит строго определенное количество молекул медиатора — примерно 7-10 тыс. Такая порция медиатора, содержащаяся в одной везикуле — квант. При выбросе множества таких квантов в синаптическую щель они суммируются, образуя постсинаптический потенциал. Для возникновения ПД на постсинаптической мембране обычно достаточно около 100 квантов медиатора. Для нервно-мышечного синапса это число всего больше 100. Свойства МПКП:

- Возникают спонтанно, вне зависимости от стимуляции нерва
- Имеют тот же временной ход, что и вызванные ответы
- Зависит от состояния терминали, при снижении синапс исчезает

Мы видим, что медиатор за счет МПКП постоянно попадает в определенном количестве в синаптическую щель и активирует рецепторы. Если мы уберем МПКП, то рецепторный аппарат на постсинаптической мембране мышцы будет поврежден, так как ему нужен постоянный приток ацетилхолина. В конечном итоге мышца начинает постепенно терять сократительные белки. Через несколько недель мышца превращается в соединительную ткань. Такое может происходить при пережатии или воспалении нерва. Как только аксон теряет свою активность и перестает снабжать ацетилхолином мышцу, она атрофируется. Нерв после перерезки растет со скорость медленного аксонного транспорта – 1-3 мм в сутки. Но когда нерву удается дорасти до мышцы, она уже оказывается атрофированной. Более того, в эмбриогенезе у нас начинает прорастать сразу несколько аксонов к одной и той же развивающейся мышечной клетке. Синапс, который первый начинает делать МПКП, будет затем иннервировать эту мышцу, а остальные синапсы атрофируются. Таким образом, постепенно у каждой мышечной клетки постепенно остается только один синапс. Из этого можно сделать вывод, что у нас отсутствует жесткая программа, определяющая, из какой части спинного мозга на какую мышечную клетку будет подаваться сигнал. Этот процесс более-менее вероятностный.





#### Механизм работы везикулярного аппарата

Важную роль в этом процессе играет комплекс SNARE — белковая машина, состоящая более, чем из 30 различных белков. Часть белков этого комплекса закреплена на пресинаптической мембране, часть встроена в мембрану везикулы и один из белков — *синаптотагмин* — является кальциевым сенсором. Связывание синаптотагмина с ионами кальция вызывает изменение его конформации, связывание его с рецептором. Другие белки как рычаги «раздирают» отверстие везикулы, заставляя ее выворачиваться наизнанку. Таким образом, происходит активное выдавливание содержимого везикулы в синаптическую щель.



Рисунок 3.3 Механизм работы везикулярного аппарата синапса

Данная машина обеспечивает высокую скорость синаптической передачи по сравнению с той, которая была бы при пассивном выбросе содержимого везикул в синаптическую щель. Описанный выше механизм формировался в процессе эволюции благодаря естественному отбору.

Обычно везикулы с медиатором находятся в заготовленном состоянии вблизи пресинаптической мембраны. Если произойдет выброс содержимого всех заготовленных везикул, то резко увеличиться площадь пресинаптической мембраны. Поэтому должна





активно работать система обратного захвата везикул. Классический механизм – клатриновое окаймление (таким способом питаются амебы): снизу к везикуле прикрепляются нити клатрина, они меняют конформацию, далее пузырьки отшнуровываются белком динамином и плывут внутрь цитоплазмы пресинапса. Там они теряют клатриновое окаймление и сливается с эндосомой. На другом конце эндосомы происходит процесс окаймления и отшнуровывания везикул.

Поскольку дыхательные мышцы являются частью соматической мускулатуры, то яды, действующие на нервно-мышечные синапсы соматической мускулатуры, могут останавливать дыхание, вызывая быструю смерть. Яды многих животных являются блокаторами комплекса SNARE. Примеры:

- Латеротоксин яд черной вдовы, нарушающий функцию синаптотагмина, связываясь с ним.
- Микробные токсины, вызывающие ботулизм и столбнячный токсин специфические протеазы, разрезающие в определенных местах синтаксин и синаптобревин, вызывая быстрый паралич дыхания.

#### Устройство везикулы

Везикулы имеют примерно одинаковый состав поверхностных белков, а также форму и размеры. На поверхности везикул присутствует АТФаза — протонная помпа, обычно их приходится 2-3 на везикулу. Тратя молекулу АТФ, помпа закисляет содержимое везикулы. Данная АТФаза обеспечивает вторично активный транспорт. Особенно важно разнообразие антипортного транспорта, позволяющее запасать различные медиаторы и гормоны в везикулах. В данном случае за счет выкачивания протона во внешнюю среду по градиенту концентрации, который обеспечивает АТФаза, внутрь клетки закачивается молекула запасаемого соединения, например, ацетилхолин. Лимитирующий фактор для количества запасаемых молекул медиатора —насыщаемость протонной помпы по рН. Это униваерсальный механизм, от синапса к синапсу меняется лишь перекачиваемое внутрь за счет вторично активного транспорта вещество, то есть меняется вид обменника.





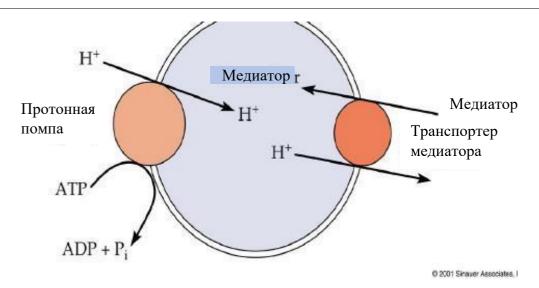


Рисунок 3.4 Механизм вторично активного транспорта в везикуле

#### Судьба медиатора

Когда везикула сливается с пресинаптической мембраной, эта мембрана расширяется, а медиатор оказывается в синаптической щели и пытается доплыть до постсинаптической мембраны. Говоря о нервно-мышечном синапсе, едва ли половина молекул достигают своих рецепторов на постсинаптической мембране. На структурных белках (каркасе, матриксе) сидят молекулы очень активного фермента ацетилхолинэстеразы, которая режет ацетилхолин на ацетат и холин. Таким образом, более половины ацетилхолина инактивируется до попадания на рецепторы. Это необходимо для того, чтобы после выброса ацетилхолин мог быстро исчезнуть из синаптической щели. Действие должно быть максимально кратковременным для того, чтобы была возможность проводить следующий импульс. Чем быстрее мышцы могут выполнять разные работы, тем тоньше и быстрее работа, выполняемая ей. Далее ацетат может превратиться в ацКоА и утилизироваться, например, в митохондриях, а холин закачивается симпортно с натрием.

Этот механизм быстрый, но каждый выброс медиатора превращает медиатор в неактивное вещество. Это очень энергозатратно. Поэтому для нейронов, которым не важна скорость срабатывания, подходит более экономичный вариант. При выбросе медиатора работают системы обратного захвата, которые симпортно закачивают медиатор в активном виде в пресинаптическую терминаль. Далее протонным антипортом медиатор закачивается обратно в везикулу. Поскольку часть медиатора тратится или разрушается, идет постоянная «подкачка» его из сомы, где он непосредственно синтезируется. Этот способ гораздо более медленный.

Помимо клатринового окаймления, есть другой способ захвата раздувшихся пресинаптических терминалей. Большая раздувшаяся часть пресинаптической





мембраны с упакованными нужными ферментами комплекса SNARE идет в ЭПР и уже там происходит сборка окаймления и закачка медиатора. Этот способ уменьшения площади пресинапса более быстрый.

Помимо наличия готовых везикул, которые периодически появляются и исчезают, есть циркулирующий пул, формируемый из больших частей мембраны описанным выше способом, а также большой резервный пул везикул. Этот пул обеспечивает надежность синаптической передачи при каких-либо нарушениях. Но это не единственная функция такого большого пула докированных везикул. В этих везикулах может содержаться более плотно упакованный медиатор, его там больше. Также там могут присутствовать другие медиаторы, в частности пептидные, к которым будут совсем другие рецепторы на постсинаптической мембране. При исчерпании запасов медиатора из других везикул, подключается данный пул. Кроме того, что они помогают синапсу работать в его обычном режиме, пептидные медиаторы через специальные рецепторы стимулируют рост мышцы. Таким образом, чтобы мышца выросла, недостаточно легких физических упражнений. Для того, чтобы задействовать пул докированных везикул, необходима сильная силовая нагрузка и изнеможение мышцы.

Как синапс выбирает, какие везикулы задействовать, если ПД подчиняется закону «все или ничего»? Если мы даем высокочастотную вспышку импульсов, то кальций, попадающий в пресинаптическую терминаль. Не успевает забуфериться или откачаться обратно из клетки, и успевает дотечь в глубину запасных везикул. При росте мышц идет деление клеток-саттелитов и их встраивание между работающими мышцами и передача ядер соседним клеткам. Доказано, что при росте мышц увеличивается чисто мышечных клеток клеток. Даже усилием мышцы можно достичь высокой частоты ПД, что будет способствовать росту мышц.

Существует большое разнообразие синапсов, о котором мы уже говорили. Самые быстрые из них посередине пресинаптической терминали имеют большую базальную мембрану, функции которой неясны. Может варьировать форма комплекса SNARE. Есть выброс, полностью несвязанный с клатрином, который, вероятно, отвечает за процесс kiss and run. Таким образом, несмотря на общую изученность, в работе синапса есть очень много невыясненных моментов. Ученые активно занимаются эти механизмом, поскольку с ним связаны память, мышление. У разных людей выделяется разное количество квантов медиатора в ответ на один и тот же стимул.

#### Особенности нервно-мышечного синапса

Нервно-мышечный синапс обильно ветвится, поэтому за счет одного аксона может сокращаться несколько тысяч мышечных клеток. Пресинапс — концевая пластинка. Она имеет повышенную механическую прочность. Одна клетка скелетной мышцы может иметь длину до нескольких см. Для возбуждения такой большой клетки





необходим длинный синапс, который сможет обеспечивать синхронное выделение большого количества медиатора в синаптическую щель.

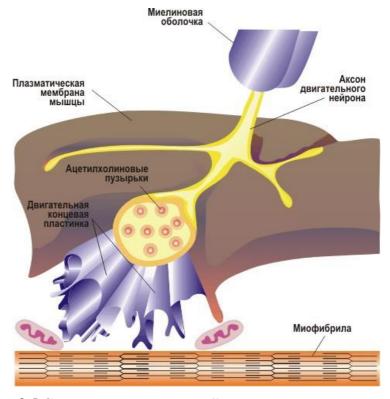


Рисунок 3.5 Схема строения концевой пластинки нервно-мышечного синапса

## События на постсинаптической мембране

На постсинаптической мембране сидят *никотиновые ацетилхолиновые рецепторы*. Никотиновыми данные рецепторы называются, так как никотин является их агонистом, который способен их активировать. Данные рецепторы являются катионными каналами, поэтому их активация — это их открытие.

В связи с действием никотина на нервно-мышечные синапсы можно объяснить его эффекты на организм. При введении небольшой дозы никотина увеличивается глубина дыхания за счет активации диафрагмального нерва и усиления работы межреберных мышц, поэтому курильщикам после сигареты становится «легче дышать», и они не чувствуют смол, оседающих в их легких. Помимо этого, похожие никотиновые ацх рецепторы есть в коре больших полушарий, поэтому никотин усиливает концентрацию и внимание человека. Кроме того, такие же рецепторы находятся в ганглиях, являющихся скоплениями тел нейронов, которые переключают нейроны, идущие ко внутренним органам. На ганглии никотин действует довольно сильно. У некоторых людей никотин вызывает активацию сердечно-сосудистой системы, у других – активацию кишечной деятельности. Таким образом, действие никотина довольно разноплановое. Но основное токсическое действие оказывает не он сам, а смолы и другие





вещества в составе табака. Никотин опасен тем, что он вызывает привыкание и зависимость, поскольку при постоянная активация никотиновых ацх рецепторов даст сигнал внутриклеточных регуляторным механизмам о том, что идет гиперактивация. Тогда часть рецепторов при помощи фосфорилирования блокируется. Если это не помогает, то группа фосфорилированных рецепторов с помощью клатринового эндоцитоза инкапсулируется и уходит вглубь клетки. Если даже это не помогает, то везикулы с рецепторами сталкиваются с лизосомами, и все рецепторы лизируются. Таким образом, уменьшается количество рецепторов на мембране, угасают системы синтеза ацетилхолина из холина и ацетата. Как только внешний никотин разлагается, синапс начинает работать слабее. Некоторые сигналы становятся допороговыми, поэтому появляется несконцентрированность, одышка и др. Также при частом курении происходит отравление смолами.

Никотиновый холинорецептор — один из первых охарактеризованных рецепторов синаптической передачи. Если посмотреть на него сверху, то видно, что он состоит из пяти субъединиц — две альфа-, бета-, гамма- и дельта-субъединицы. Могут быть и другие варианты субъединиц в рецепторе. На границе альфа-субъединиц есть места для посадки ацетилхолина (то есть всего два сайта связывания). Для срабатывания рецептора необходимы две молекулы ацх. В центре рецептора находится пора диаметром около 2 нм. Канал довольно широкий, практически неселективный. Он пропускает в равном соотношении натрий и калий и немного кальция. Поскольку у него с двух сторон — на входе и на выходе — есть выстилка из отрицательных остатков аминокислот, то анионы данные каналы не пропускают. Таким образом, это катионные неселективные каналы. При активации канала происходит перемещение субъединиц и раскрытие центральной поры. Данный канал является хемочувствительным. Он не реагирует на изменение потенциала. Это очень важно для понимания работы синапса.

При открытии каналов натрий заходит в клетку, а калий может выходит из нее. Хотя канал является неселективным, но, учитывая заряд клетки изнутри (ее ПП близок к равновесному потенциалу по калию), становится ясно, что калий первый из клетки не пойдет, сколько бы каналов для него мы не открыли. Натрий будет идти первым за счет того, что мембранный потенциал в покое сильно отличается от равновесного для него, поэтому при увеличении проводимости (при открытии каналов) он будет стремиться сдвинуть его в сторону равновесного потенциала. Натрий будет вызывать деполяризацию постсинапса.

Принципиальное значение имеет тот факт, что эти каналы не будут закрываться до тех пор, пока холинэстераза не расщепит весь ацетилхолин в синаптической щели. То есть данное действие будет довольно продолжительным и будет зависеть от активности холинэстеразы и количества ацетилхолина. Это означает, что потенциал на постсинаптической мембране будет иметь другие свойства, нежели ПД.





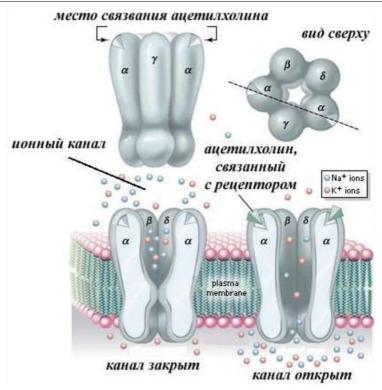


Рисунок 3.6 Строение никотинового ацетилхолинового рецептора

Множество белков поддерживает форму пресинаптического бутона, например, белки дистрофин и дистрогликан. Эти белки активно изучают, поскольку любые мутации по ним вызывают мышечную дистрофию. Наличие данного комплекса критично для того, чтобы нервно-мышечный синапс нормально функционировал. Более того, на постсинаптической мембране рецепторы сидят не просто так, а скреплены в рафты, которые состоят из более плотной мембраны, в состав билипидного слоя которой входит много тугоплавкого холестерина. В рафтах группы каналов скреплены специальными белками с цитоскелетом и с нитями актина. Таким образом, каналы на постсинаптической мембране заякорены в определенных местах. Если не потреблять холестерин, то синаптические терминали образуются хуже. Таким образом, закрепление новых синапсов при образовании памяти будет идти хуже.

Потенциал концевой пластинки является достаточно малоамплитудным, локальным (развивается под синапсом). Однако, его амплитуды достаточно для того, чтобы на мышце возник ПД. Далее по мышце будет идти полноценный ПД, такой же, как на аксоне. Разница в том, что из-за разницы в ПП между аксоном и мышечной клеткой амплитуда ПД во втором случае будет больше, за счет чего он будет немного более медленно развиваться (более плавный). Кроме того, поскольку мышцы лишены миелиновой оболочки, скорость проведения ПД по мышце будет примерно сопоставима со скоростью проведения по немиелинизированным нервным волокнам (около 5 м/с).





Важным свойством ПКП является то, что он не подчиняется закону «все или ничего». У него нет рефрактерности. Это значит, что можно складывать эти ПКП, увеличивая длительность и амплитуду суммарного потенциала. У ПКП нет порога: амплитуда зависит от количества открытых рецепторов. Также у него нет овершута. Когда открываются все ацетилхолиновые рецепторы, внутрь клетки заходит натрий, но чем дальше мы уходим от ПП, тем больше через этот же канал начинает выходить калия. Если с помощью яда открыть все эти рецепторы, то потенциал установится между натриевым и калиевым равновесным потенциалом — около -20 мВ. Такой потенциал будет держаться все время, пока открыты каналы. Опять же, рефрактерности наблюдаться не будет. В ЦНС ПКП делают решающий вклад в такое явление, как *пластичность* — изменение коэффициента передачи при запоминании или восприятии.

# Яды – блокаторы нервно-мышечной передачи

Вещества, блокирующие нервно-мышечную передачу, работают в синаптической щели. Ниже приведен список некоторых из них:

- Ботулин режет комплекс SNARE (см. выше)
- Новокаин блокатор натриевых каналов; в больших дозах блокирует ПД, который идет к дыхательной мускулатуре, что вызывает остановку дыхания.
- Кокаин; в больших концентрациях на периферии он также является блокатором натриевых каналов. В мозге новокаин может оказывать кокаиноподобное действие. Их отличие в том, что новокаин не проходит через ГЭБ. Однако, у некоторых людей он может оказывать галлюциногенное, но не обезболивающее действие.
- Д-тубокурарин основное действующее вещество яда курара, которым индейцы смазывали наконечники стрел. Он связывается с никотиновыми холинорецепторами и не дает им взаимодействовать с ацх. Поэтому организм умирает от удушья, не имея возможности вдохнуть. Этот токсин термонестойкий и быстро режется протеазами, поэтому его было удобно использовать в охоте.
- Альфа-бунгаротоксин тоже блокатор никотиновых холинорецепторов, разработанный в военных целях. Это термостабильное и более ядовитое соединение.
- Зарин, заман, табун блокаторы холинэстеразы, военные яды. При ингибировании холинэстеразы выделившийся в синаптическую щель ацх связывается с рецепторами на постсинаптической мембране и остается там, не имея возможности разрушиться. Таким образом, возникает стойкая деполяризация постсинапса, перевозбуждение, что вызывает остановку дыхания. Потенциал, опять же, остается на уровне примерно -20 мВ. Военные яды обычно используются в виде аэрозолей.





- Прозерин (более продвинутый аналог неосмтигмин) менее устойчивый аналог зарина и др. военных ядов, который используется в лечебных целях. Например, им лечат миастению Гравис аутоиммунное заболевание, при котором наши антитела начинают атаковать ацетилхолиновые рецепторы и постепенно их уничтожать. Давая небольшие дозы прозерина, мы увеличиваем концентрацию и время нахождения ацх в синаптической щели.
- Гемихолиний вместо ацх связывается с ферментом, который синтезирует ацетилхолин и истощает его запас. Используется исследователями и медиками для изучения работы тех или иных структур.

## Строение и работа электрического синапса

В мембрану встроены шестисубъединичные белки — коннексины, которые, являются симметричными половинками коннексонов — сквозных пор, пронизывающих контактирующие мембраны. Когда идет ПД, токи проходят через коннексоны из одной клетки в другую. Мембраны при этом расположены очень близко друг к другу — ширина синаптической щели всего 3,5 нм. Данная структура очень компактна и экономична. Нет необходимости в везикулах и медиаторе. Кроме того, практически отсутствует синаптическая задержка при проведении возбуждения (отставание — около 0,1 мс). Для сравнения, синаптическая задержка самых быстрых химических синапсов — порядка 2 мс. Отсюда следует вывод, что иногда такие синапсы гораздо более выгодны, нежели химические. Это надежно, дешево в энергетическом плане и быстро. Также есть возможность синхронного проведения по многим волокнам.

Одним из недостатков электрических синапсов является невозможность одностороннего проведения. Но клетки могут с этим бороться. Если пресинаптическая мембрана имеет большую емкость, а постсинаптическая – маленькую, то сигнал будет проводиться только в одном направлении, а в обратном направлении он будет шунтироваться и не достигать порога.

Существует возможность также сделать тормозный электрический синапс. Завернув мембрану кольцом, мы добьемся того, что входящие токи будут вызывать поляризацию следующей мембраны.





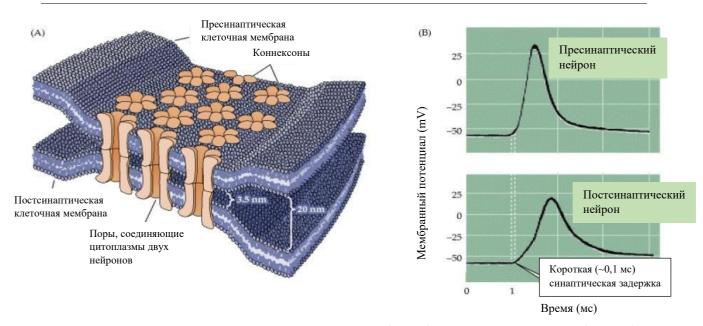


Рисунок 3.7 Строение и электрического синапса (слева) и проведение им ПД (справа)

Коэффициент передачи с одной клетки на другую для других синапсов может составлять десятки и сотни раз. То есть одна или несколько молекул медиатора могут полностью перепрограммировать жизнь следующего нейрона. Этот коэффициент передачи может меняться в секундном диапазоне (чувствительность то больше, то меньше). Этого не может делать электрический синапс. Это ограничение является основной причиной того, что у беспозвоночных таких синапсов очень много, и они могут быть преобладающими в их нервной системе, а у человека таких синапсов гораздо меньше (сейчас показано, что около 10 %). Оказывается, что аксоны в определенных местах могут близко сходиться и образовывать электрические синапсы. Это часто бывает нужно для синхронизации циркулирующего возбуждения. Таких мест соединения оказалось достаточно много.

Регуляция выброса медиатора очень сложна и включает большое количество участников. Например, у многих белков комплекса SNARE имеются сайты фосфорилирования, что означает, что каждый из них может менять свою активность в зависимости от наличия или отсутствия фосфатных остатков.





# Лекция 4.

## Строение мышц

Мышцы могут относиться к трем основным типам:

- Скелетная поперечнополосатая
- Сердечная поперечнополосатая (функциональный синцитий)
- Гладкая

В данном курсе мы сосредоточимся на скелетной поперечнополосатой мускулатуре. Мышечные клетки (волокна) объединяются в пучки, окруженные соединительной тканью. Отдельные группы этих пучков покрыты толстой соединительнотканной капсулой, под которой лежит кровеносный сосуд, нерв, лимфатический проток. Все это лежит под кожей. С двух сторон мышцы крепятся сухожилием около суставов. Из-за малой длины плеча рычага мышца вынуждена совершать очень большие усилия. Жевательная мышца является самой сильной мышцей в организме, поскольку у нее очень короткий рычаг, он практически отсутствует. Чтобы усилить тягу, развиваемую мышцей, реализуется следующий принцип: волокнистые мышцы, содержащие миофибриллы, параллельные направлению сокращения, заменяем на перистые мышцы, посередине которых проходит сухожилие. Миофибриллы в таких мышцах будут сокращаться под углом, из-за чего появляется усиливающий рычаг, пропорциональный углу, под которым будут сокращаться мышцы. Перемещение у такой мышцы будет минимальным, но сила сокращения — гораздо больше (пример — икроножная мышца).

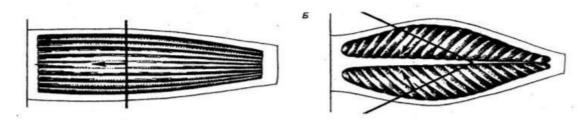


Рисунок 4.1 Строение волокнистой (слева) и перистой (справа) мышц

Мышечная клетка может достигать огромных для клеток размеров – до 20 см в длину и 0,1 мм в диаметре. По сути, взрослая мышечная клетка – это многоядерный синцитий из сросшихся предшественников эмбриональных мышечных клеток. Поэтому говорить о ней как об одной клетке – не совсем корректно.

# Этапы работы мышцы

1. Возбуждение мышцы (ПД)





По поверхности скелетной мышцы бежит ПД, сходный с таковым у аксона. Этот ПД ныряет в глубокие складки, являющиеся продолжением наружной мембраны – поперечные Т-трубочки.

#### 2. Электромеханическое сопряжение

Сопряжение электрических процессов (ПД) и сокращения миофибрилл. Суть в том, что благодаря специальным белкам открываются кальциевые каналы, которые выпускают кальций из саркоплазматического ретикулума (видоизмененный ЭПР).

#### 3. Мышечное сокращение

Когда кальций попадает к сократительным белкам, они начинают скользить друг относительно друга, что вызывает укорочение мышцы.

#### 4. Расслабление

Когда кальций насосами закачивается обратно в СПР, мышца остается в таком же укороченном состоянии, но она становится мягкой, вследствие чего мышца-антагонист имеет возможность ее растянуть. Таким образом, как такового расслабления мышцы не происходит, актиновые нити не двигаются в обратном направлении. Для этого необходима другая мышца. Рассмотрим процессы более подробно:

## Возбуждение мышцы

Повторим, что на постсинаптической мембране мышечной клетки возникает потенциал концевой пластинки. Далее идет ПД по наружной мембране мышцы. Данный потенциал похож по свойствам на ПД нейрона, но ПП мышечной клетки = -90 мВ, что связано с тем, что проницаемость по хлору составляет примерно половину от проницаемости по калию, поэтому он вносит свой вклад в гиперполяризацию. Это важно, поскольку KYД = -50 мВ, то есть такой же, как и у аксона. Это означает, что разница между ПП и KYД - в два раза больше. Нужно в два раза больше деполяризовать мембрану, чтобы достичь порога. Это защищает мышцу от случайных срабатываний. Поскольку амплитуда ПД больше, то и длительность больше примерно в два раза (около 2 мс). Как уже говорилось, скорость проведения соответствует скорости проведения по немиелинизированным волокнам и составляет около 3-5 м/с.

ПД ныряет в Т-трубочки, довольно глубоко пронизывающие цитоплазму мышечной клетки. Под мембраной лежат миофибриллы – пучки сократительных белков. Z-диски регулярно пересекают мышцы поперек миофибрилл. СПР лежит параллельно миофибриллам и перпендикулярно Z-дискам. К одной Т-трубочке с двух сторон подходит СПР. Таким образом, три мембраны располагаются очень близко друг к другу (см. рисунок 4.2). Эти мембраны расположены Т-образно – трубочки идут вглубь, а цистерны СПР – по поверхности клетки. Поэтому вместе эти структуры называются *триадами* (одна Т-трубочка и две горизонтальные цистерны СПР). При этом цистерны





СПР при сокращении сморщиваются, а Т-трубочки нет. Поэтому они лежат рядом с Z-дисками. ПД ныряет вглубь Т-трубочки, так как там имеются электрочувствительные кальциевые каналы – *дигидропиридиновые рецепторы*. Они относятся к классубыстрых кальциевых каналов Т-типа.

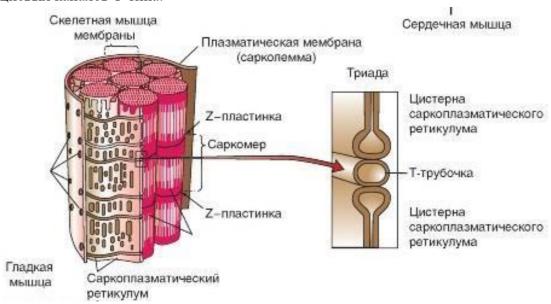


Рисунок 4.2 Строение поперечнополосатой мышечной клетки (слева) и триады (справа)

# Электромеханическое сопряжение

Внешне дигидропиридиновые каналы похожи на натриевые каналы, но имеют немного большие размеры. Они впускают кальций внутрь клетки. Напротив дигидропиридиновых каналов лежат *рианодиновые рецепторы* (RyR). Они в 10 раз крупнее натриевых каналов (500-600 кДа). Он состоит из трансмембранной и цитоплазматической частей. Один из агонистов данных рецепторов – кофеин. При его воздействии за счет увеличения чувствительности этих рецепторов и стимуляции их периодического открывания увеличивается мышечный тонус. Внутри СПР концентрация кальция – примерно  $10^{-5}$  мМ, а в цитоплазме – примерно  $10^{-9}$  —  $10^{-10}$  мМ. Таким образом, у нас имеется большой градиент концентрации. Как только рианодиновые рецепторы открываются, кальций устремляется в цитоплазму. Канал рецепторов не только очень большой, но также он имеет очень большую проницаемость по ионам (в 4 раза больше), пора очень широкая.

Что является стимулом для открытия рианодинового рецептора? Ранее считалось, что на рианодиновых рецепторах есть кальциевые сенсоры, которые чувствуют входящий через дигидропиридиновые каналы кальций. То есть считалось, что рианодиновые рецепторы — кальций-чувствительные кальциевые каналы. В ответ на кальций они открываются и выпускают кальций в цитоплазму, который, в свою очередь, стимулирует открытие соседних каналов. Открытые в узком месте триады каналы, куда





подходит Т-трубочка, запускают волну выброса кальция по всей длине СПР. То есть такой процесс — неэлектрочувствительный. У гладких мышц это действительно основной механизм для электромеханического сопряжения.

При исследовании кинетики данного процесса выяснилось, что процесс идет гораздо быстрее, чем если бы происходила диффузия кальция к рианодиновым рецепторам. Оказалось, что рианодиновый рецептор практически напрямую состыкован с дигидропиридиновым. Оказалось, что у дигидропиридинового канала помимо ворот для кальция имеется ножка (спиральная петля), которая смотрит в цитоплазму. Прежде чем начать пропускать кальций, происходит изменение конформации белка, ножка выпадает и механически действует на рианодиновый канал, что заставляет его пропускать кальций. Этот процесс происходит быстрее, чем тот, что предполагался изначально.

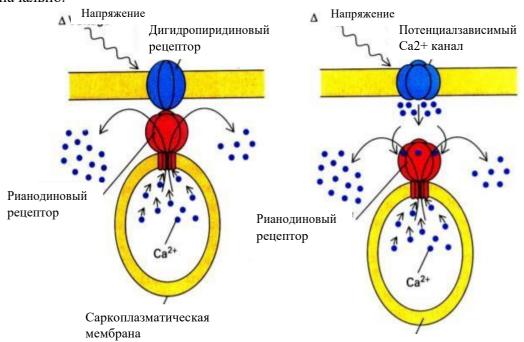


Рисунок 4.3 Два механизма электромеханического сопряжения: через «ножку» (слева) и через кальциевый ток (справа)

Кальций-зависимый кальциевый ток все же присутствует в клетках, но он является подстраховывающим. Таким образом, если немного повредить мышцу или триады и нарушить основной процесс, то сопряжение все равно состоится, хоть и с большим латентным периодом.

Существует большое число факторов, которые могут влиять на рианодиновые рецепторы: блокаторы, активаторы, сайты фосфорилирования. Таким образом, данная структура довольно тонко регулируется изнутри из цитоплазмы. У рианодинового рецептора есть специальный домен со стороны СПР, который связан с кальцием. Если ионы кальция покидают места связывания на этом домене, выходя вместе с остальными





ионами в цитоплазму, то этот домен закрывает пору. Таким образом, он является вторыми воротами, как у натриевого канала. Однако, эти ворота (как активационные, так и инактивационные) не потенциалчувствительные, а кацьцийчувствительные. Пока кальций не закачается обратно, есть что-то типа периода рефрактерности.

# Мышечное сокращение

Миофибрилла состоит из двух основных белков – актина (тонкие филаменты) и миозина (толстые филаменты). Нити миозина лежат между нитями актина. Митохондрии лежат, в основном, на периферии, но иногда залегают между миофибриллами. Их также довольно много в районе Т-трубочек. Здесь митохондрии образуют так называемый дисковый синцитий. Не очень понятно, является ли это одной огромной митохондрией с ветвистой структурой или их несколько. Разные участки митохондрий при утомлении, повреждении или гипоксии мышцы могут быть либо в нормальном состоянии или в набухшем и иным образом поврежденном. Эти поврежденные части отшнуровываются от основных здоровых частей и выполняют другие важные функции.

Белки в мышечных клетках образуют очень регулярные структуры. Эти структуры регулярны даже между разными клетками. Мышца сокращается между Z-полосками. Исчерченность скелетных мышц хорошо видна под световым микроскопом. По гипотезе Хаксли при сокращении мышцы уменьшается расстояние между Z-полосками. При этом A-диск (миозин) не меняет своей длины. Они предположили, что толстые нити «въезжают» между тонкими. Таким образом, была сформулирована меория «скользящих нитей». Было предположено, что на миозине есть некие головки, которые передвигаются по нитям актина гребковыми движениями. Они прикрепляются к нити актина, сгибаются и хватаются в новом месте. Данная теория подтвердилась.

Саркомеры — функциональные единицы мышечных клеток - имеют длину 2,5 мкм. Они чередуются. Позже было показано, что даже при очень сильном растяжении мышцы актин не вылетает из миозина, всегда есть определенная степень перекрывания нитей. Это обеспечивается нитями белка *титина*, который крепится к Z-полоскам. Он не дает разорваться нитям актина.





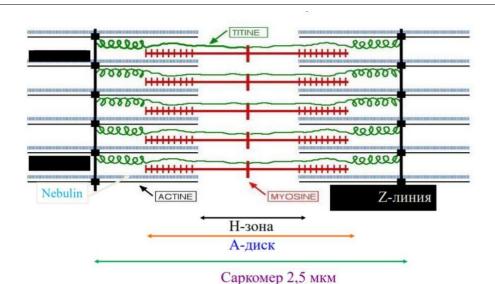


Рисунок 4.4 Структура саркомера

Тонкая нить актина имеет составную структуру. Он может находиться в глобулярном (G-актин) и фибриллярном (F-актин) виде. F-актин состоит из G-актина. Актиновый филамент состоит из двух нитей актина, которые перекручены между собой. Через каждые 7 глобул G-актина происходит полный оборот спирали. Каждый оборот спирали имеет место, с которым может связаться миозин — т. н. активный центр. В ложбинке активного центра лежит тропониновый комплекс, состоящий из тропонина С (TnC - связывается с кальцием), тропонина I (TnI - закрывает активный центр в отсутствие кальция и не дает ему взаимодействовать с миозином), тропонин Т (TnT - хвост, вплетенный внутрь актиновой нити, крепится к тропомиозину) и топромиозина — белка, на который нанизана вся эта конструкция. Если кальций свяжется с тропонином С, то происходят конформационные изменения, в результате чего открываются активные центры, с которыми может связаться миозин.

Двойные нити F-актина через набор белков (дистрофин, дистрогликановый комплекс — видоизмененный гликокаликс, ламинин) крепятся к межклеточному матриксу. Таким образом, нити актина крепят мышцу к наружной соединительнотканной оболочке. Все вместе это скрепляется в единую конструкцию, чередующуюся с Z-полосками. Получается достаточно жесткая и хорошо упорядоченная структура.

Нить миозина — это толстая миофибрилла, имеет длину около 150 нм, диаметр — около 10 нм. Она сплетена из более, чем 100 мономеров. Если ее расплести, то можно увидеть, что мономер имеет хвост, шейку и двойную головку, состоящую из тяжелой и легкой цепи. Тяжелая цепь связывается с нитью актина, а легкая — с молекулой АТФ, без которой шейка не сможет сгибаться. В покое все головки связаны с АТФ, поэтому в расслабленном состоянии мышцы готовы к сокращению.





Наличие титиновой (тайтиновой) нити объясняет следующий феномен: чем больше растянута мышца, тем больше будет ее абсолютная сила (тем с большей силой она сможет сокращаться). Когда мышца не растянута, нити титина сморщены и отталкивают актин от миозина, поэтому головкам миозина сложнее зацепиться за актин. Когда мы растягиваем мышцу, титиновые нити прижимают актин к миозину, и мест для связывания становится больше. Также титиновые нити (пружины) скрепляют Z-полоски.

Таким образом, механизм сокращения в скелетной мускулатуре следующий:

- 1. Са++ выходит из цистерн ЭПР (опыт с экворином, Рюгель 1977)
- 2. Са++ связывается с тропонином в присутствии Мg++
- 3. Тропомиозиновая нить отходит от актина
- 4. Гидролиз АТФ до АДФ+Рі
- 5. Миозиновые головки образуют мостики с актином
- 6. Сгибание головки миозина за счет ухода фосфата (небольшой сдвиг, на 1-2 нм; каждая головка делает около 50 гребковых движений, тратя 50 молекул АТФ)
- 7. Укорочение саркомера
- 8. Замена АДФ на АТФ (если нет АТФ, то миозин остается связан с актином, появляется *ригор* трупное окоченение, если человек жив, то наступает контрактура из-за временного истощения запасов АТФ это менее затяжной процесс)
- 9. Отрыв миозина от актина
- 10. Разгибание головки миозина

При росте мышц клетки-спутницы делятся при закислении и др. стимулах, переползают ко взрослым клеткам и отдают им свои ядра, то есть сливаются с ними. Если ядер становится больше, то увеличиваются возможности для синтеза белка. Этот процесс запускается доведением мышц до контрактуры.

Puzop — вид контрактуры. При смерти первый умирает мозг и теряет ПП. Это значит, что деполяризация тел нейронов приводит к возбуждению аксонов и проведению импульсов, в том числе к мотонейронам и мышцам. Мышцы начинают сокращаться, но так как кровотока нет, они быстро тратят всю  $AT\Phi$  и «залипают» в состоянии устойчивой контрактуры. Далее из-за мацерации и лизиса клеток труп опять становится мягким. Это используется криминалистами для определения времени смерти.

При одном ПД мышца лягушки укорачивается примерно на треть от своей максимальной длины. Дело в том, что все мостики образуются асинхронно, что обеспечивает сильное сокращение. Если подниматься по канату, передвигая руки поочередно, то двигаться мы будем гораздо быстрее, чем если передвигать их одновременно. То же самое и в саркомерах. Это сильно увеличивает амплитуду сокращения. Гидролиз АТФ возможен только в присутствии ионов магния.





#### Расслабление мышцы

Движение миозина по нитям актина происходит все время, пока в растворе есть кальций и АТФ. Как прекратить это движение нитей и перейти к расслаблению? Необходимо удалить кальций из раствора (в норме это происходит гораздо раньше, чем успевает закончится АТФ). Для скелетной мышцы актуален следующий механизм расслабления:

- 1. Са++ удаляется от тропонина С и уходит в ЭПР
- 2. Тропонин I закрывает активные центры на актине, тропомиозин блокирует актин
- 3. Поперечные мостики актин-миозин больше не образуются

Для удаления кальция есть несколько механизмов:

- Са++ насос на СПР
- Na+-Сa++ обменник
- Са++ насос на НЦМ\*
- Закрытие Са++ каналов\*

Для скелетной мускулатуры основной механизм — это кальциевый насос на СПР. Помимо рианодиновых каналов эти каналы с большой плотностью сидят в мембране СПР. В обмен на одну АТФ она закачивают 2 иона кальция. Так как градиент очень высокий, то его преодоление требует больших энергетических затрат. Некоторая часть кальция уходит обратно в межклеточное пространство с помощью таких же АТФаз.

Na+-Ca++ обменник не очень характерен для скелетной мускулатуры, но он активно работает в поперечнополосатой сердечной мышце. Он осуществляет вторично активный транспорт одного иона кальция за счет переноса трех ионов натрия в клетку. Это происходит только пока заряд на мембране отрицательный, так как при нулевом заряде натрий перестает входить в клетку и насос начинает работать в обратную сторону, закачивая кальций в клетку и выбрасывая натрий из нее. Таким образом, это электрозависимый обменник, который во время покоя выкидывает кальций из клетки, а во время  $\PiД$  — закачивает его внутрь клетки. В скелетной мышце, поскольку  $\PiД$  очень короткий (около 2 мс), данный насос не играет важной роли, но в сердечной мышце  $\PiД$  длится 250 мс, и эта помпа играет важную роль.

На всех мышцах есть не только натриевые каналы, но и многие другие, например, кальциевые каналы в Т-трубочках. Они также блокируются, кальциевый ток прекращается, и концентрация кальция снижается. Последние два способа удаления кальция плохо развиты на скелетной мышце. Если импульсы, которые идут на мышцу, становятся низкочастотными (до 10 Гц), то после каждого ПД кальций успевает полностью выкачаться в ретикулум и наружу, и происходит полное расслабление мышцы. Однако, такое случается не всегда.





# Затраты АТФ мышцы

Одно волокно поднимает примерно 2 гр. В организме человека 30 млн волокон, общая сила = 30 тонн. На что мышцы тратят АТФ при работе?

- На работу Na+-К+ насоса
- На работу Са++ насоса
- На разрыв мостиков актина и миозина

60% энергии АТФ мышц расходуется на тепло:

- Произвольная двигательная активность
- Непроизвольный тонус
- Непроизвольная ритмическая активность (дрожь)

Таким образом, это важный механизм теплокровности, поддерживающий температуру тела на постоянном уровне.

Однако, существует и недрожательный термогенез (бурый жир). Он характерен для детей, особенно для младенцев, у которых в шее много бурого жира, состоящего из видоизмененных мышечных клеток, в которых мало сократительных белков и очень много митохондрий, а также туда приходит много кровеносных сосудов. Это губчатая, насыщенная капиллярами ткань. В ней происходит разобщения дыхания, и все, что митохондрии нарабатывают, сбрасывается в тепло, и кровь, идущая к голове через бурый жир, согревается. Поэтому дети имеют гораздо меньший риск замерзнуть на морозе, чем взрослые.

При отдыхе энергия запасается в виде фосфокреатина, а не в виде АТФ. Фосфокреатин – быстро разлагающаяся молекула, которая передает макроэргическую связь на АТФ, поддерживая нормальную концентрацию пула АТФ.

# Механика сокращения целой мышцы

Мышечные волокна могут быть различными по типу активности:

- 1. Быстрые (фазические, белые): работают на гликолизе, мало митохондрий, плохое кровоснабжение, большое количество сократительных белков, быстро утомляются, способны к быстрому сокращению (10-30 мс), скорость проведения до 40 м/с, тетанус от 50 Гц
- 2. Медленные (тонические, красные): работают на аэробном окислении, много митохондрий, хорошее кровоснабжение, меньше сократительных белков, практически не утомляются, способны к длительному сокращению (100 мс), скорость проведения 5 м/с, тетанус с 10-15 Гц
- 3. Смешанные: промежуточные между быстрыми и медленными





Если пустить один ПД, то все мышечные клетки, к которым подходит аксон мотонейрона, будут сокращаться как одно целое по принципу «все или ничего». Таким образом, группа клеток, иннервируемая одним мотонейроном называется мотороной единицей. Для некоторых мышц (широчайшая мышца спины) достаточно много мышечных клеток связано с одним нейроном (около 1000), в то время как для других (мышцы пальцев рук, глазные мышцы) — очень мало. Чем более тонкую работу совершает мышца, тем меньше мышечных клеток входит в моторную единицу. Для глаза характерны саккады — микроскачки, благодаря которым склеивается видимая нами картинка. Кроме того, наличие разных моторных единиц позволяет нам делать разные промежуточные движения, дозировать силу и угол сокращения.

#### Механика сокращения волокна

Не только одиночные сокращения характерны для мышцы. Если подавать стимулы с постепенно нарастающей частотой, то мы увидим сначала отдельные сокращения, затем, начиная с определенной частоты, полного расслабления после сокращения происходить не будет (мышца не будет успевать полностью расслабляться, так как кальций не будет успевать закачиваться в СПР), из-за чего сокращения начнут суммироваться, увеличивая свою амплитуду. Если еще больше увеличить частоты (примерно до 50 Гц), то мы получим слитное и сильное (в 3 раза больше по амплитуде, чем единичные) сокращение без периода расслабления.

Такие слитные усиленные сокращения, появляющиеся при увеличении частоты стимуляции, называются *тетанусом*. Сокращения, обусловливающие тетанус, называются *тетаническими*. Это возможно, поскольку сокращение скелетной мускулатуры длится сильно дольше, чем ПД, при этом оно отстает от него. Сначала возникает *зубчатый* тетанус, а при повышении частоты сокращений – *гладкий* (см. Рисунок 4.5)

При гладком тетанусе тратится очень много энергии, поэтому он нужен только при выполнении значительной работы мышцами. Плавные движения и удержание частей тела в определенном положении достигается за счет асинхронности работы моторных единиц.

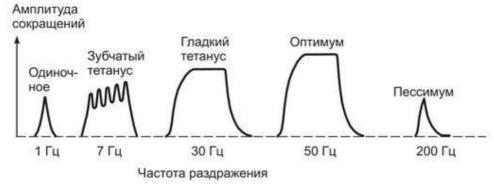


Рисунок 4.5 Зависимость амплитуды сокращения от частоты раздражения





Если мы будем увеличивать частоту стимуляции, то мы достигнем частотного *оптимума* — частоты, при которой каждый последующий импульс будет совпадать с фазой повышенной возбудимости. При этом мы будем наблюдать максимальную амплитуду тетанических сокращений.

Если еще больше увеличить частоту стимуляции, то мы попадем в зону частотного *пессимума*, при которой каждый последующий импульс будет попадать в период рефрактерности, что приведет к уменьшению амплитуды сокращений. Такая ситуация может встретиться не только в экспериментальных условиях: если мышцы получают слишком высокочастотную импульсацию от мозга и мотонейронов, то они могут начать расслабляться, что может вызывать обморок. Важно, что это не контрактура, ведь при ней мышца была бы сокращена, а в данном случае она расслабляется. Есть две основные причины возникновения частотного пессимума:

#### 1. Синаптическая гипотеза частотного пессимума.

Если частота стимулов слишком высока, то в синаптической щели постоянно находится ацетилхолин, постоянно открыты рецепторы и идет деполяризация в районе синапса. Вокруг синапса нахоятся потенциалзависимые натриевые каналы, которые при такой стойкой деполяризации, открывшись, входят в фазу рефрактерности. Поэтому происходит блок проведения импульсов от синапса по поверхности мышечной клетки.

#### 2. Гипотеза Т-трубочек

Если холинэстераза успевает разрезать ацетилхолин и имульсы передаются вдоль по мышечному волокну, то импульсы успевают нырять в Т-трубочки. Но реполяризация Т-нрубочек происходит также, как и реполяризация обычной мембраны, то есть выходит калий. Но в отличие от межклеточного пространства, где места относительно много и где калий успевает диффундировать и не накапливаться, здесь при большой серии ПД калий накапливается в трубочках, и происходит деполяризация. Поэтому происходит блокада потенциалзависимых дигидропиридиновых кальциевых каналов. Поэтому ПД не может нырнуть в Т-трубочку, проведение блокируется на этапе электромеханического сопряжения.

Если изменить иннервацию мышцы, то генетически запрограммированный тип мышцы (быстрый, медленный, различный по типу движений) начинает перестраиваться. Особенно это характерно для детского и подроскового возраста. Таким образом, можно «переучить» мышцы к работе в определенном режиме. Если поднимать большие веса, доводить мышцы до тетануса, то они постепенно будут становиться белыми. Если давать мышцам тоническую нагрузку (до 10 Гц, но продолжительное время), то мышцы будут становиться красными. Если перешить нерв от красной мышцы к белой, то она также поменяет тип.





#### Гладкие мышцы

- Мелкие (2-10 мкм диаметр, 50-500 мкм длина)
- Одноядерные, расположены параллельными волокнами, способны к делению и миграции во взрослом состоянии
- Механо- и хемочувствительны (может чувствовать медиаторы, а также способна сокращаться (увеличивать тонус) под действием растяжения важное отличие от скелетных мышц)
- Актин прикреплен к наружной мембране, либо к *плотным тельцам* (аналог Zлинии) «хаотично» (крест-накрест), т.е. нет миофибрилл; сокращение можно начинать как из сокращенного состояния, так и их полностью расслабленного, за счет чего они практически не тратят АТФ и могут быть разной длины.
- Мало выражен ЭПР; кальций получают, в основном, из межклеточной среды, поэтому клетка может локально сокращаться в определенных местах (такое невозможно для скелетной мускулатуры)
- В ответ на ПД активируются не все акто-миозиновые мостики
- Вместо тропонина (на актине) на миозине кальмодулин + киназа легких цепей: кальций связывается не с актином, как в скелетных мышцах, а с миозином, на легкой цепи которого сидит кальмодулин (это связано с тем, чтобы гребки головок не так сильно зависели от кальция кальций привязался к миозину идет связывание; тетануса нет)
- Длительность сокращения 1-20 сек (в 10-100 раз больше скелетной)
- Способность поддерживать **тонус** напряжение почти без затрат АТФ Соединены нексусами, сокращаются группами по несколько десятков
- Синапсы не имеют «классических» очертаний (цепочки утолщений на аксоне, содержащих везикулы с медиатором варикозы). Медиатор вытекает на целую группу клеток и действует почти как тканевой гормон: он долго диффундирует и долго находится в месте своего действия (медленно захватывается и разлагается)
- Способны к автоматии (некоторые, например, сосуды)
- Характерна тоническая и медленноволновая активность (более длительный ПД около 40 мс и гораздо более длительное сокращение, более длительный латентный период)
- Клетки соединены между собой щелевыми контактами нексусами, поэтому ПД, который появился на одной гладкомышечной клетке, может распространиться по всей длине, например, сосуда и запустить волну сокращения.
- Сокращения менее энергозатратны

#### Сердечная мышца

- Поперечная исчерченность клеток
- Сокращение по закону «все или ничего»





- Одноядерные клетки
- Менее развит ЭПР, нежели у скелетных мышц
- Т- трубочки развиты в 100 раз сильнее, чем у скелетных мышц (около 30% от объема цитоплазмы)
- Вставочные диски, состоящие из щелевых контактов (вдоль продольной оси клетки), что обеспечивает электрическую связь клеток (ПД перескакивает между клетками без затухания); сердечная мышца функциональный синцитий
- Са++ поступает также (примерно треть) из внеклеточной среды (Са++ обеспечивает плато на ПД); т.о., сердце сильно зависит от концентрации кальция в крови (в межклеточном пространстве)
- Некоторые клетки способны к автоматии (пейсмекеры)
- Скорость сокращения ниже, чем у скелетной мускулатуры, но выше, чем у гладкой

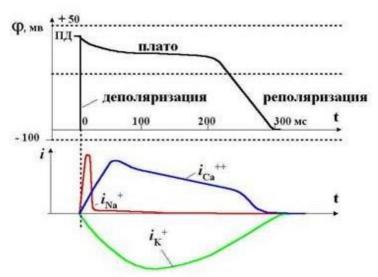


Рисунок 4.6 ПД сердечной мышцы





# Лекция 5.

# Электрические процессы в ЦНС

Нейрон имеет сому (тело), аксон и множество отростков с расширениями, к которым подходят аксоны других нейронов. Обычно на одном нейроне может оканчиваться 5-300 тыс. синапсов. Их взаимодействие может быть очень разнообразным. Обычно одного потенциала, который рождается под синапсом, недостаточно для возбуждения клетки, иначе они бы постоянно находились в состоянии генерации ПД. Такой потенциал (ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал) очень локален и малоамплитуден, распространяется с затуханием. Для появления ПД на нейроне должно накопиться очень много возбуждений. Это называется *суммацией* входных сигналов.

Постсинаптические потенциалы затухают и не всегда меняют мембранный потенциал. Они могут быть связаны с неканальными механизмами, если на постсинаптической мембране нет каналов и там происходят каскады реакций, меняющие метаболизм нейрона и его чувствительность к другим синапсам. Они также могут быть возбуждающими (ВПСП) и тормозными (ТПСП). ТПСП угнетают возбудимость клетки, понижают ПП или не дают развиваться ПД. Это может обеспечиваться разными токами: входящий хлорный ток, выходящий калиевый ток. В зависимости от того, какие рецепторы будут сидеть в синапсе, мы можем наблюдать различный эффект.

Место интеграции (суммации) входящих сигналов, где постсинаптические потенциалы превращаются в  $\Pi \underline{\mathcal{I}} - aксонный холмик$  (наиболее возбудимая часть клетки, порог: около -50 мВ). Тут работает закон «все или ничего». На аксонном холмике есть только потенциалчувствительные натриевые и калиевые каналы, причем в максимальной плотности. Это самая возбудимая часть нейрона. Если возбуждение доходит до аксонного холмика и достигает в нем -50 мВ, то возникает  $\Pi \underline{\mathcal{I}}$ . Если сигнал слишком слабый или далекий, то  $\Pi \underline{\mathcal{I}}$  не возникнет. Таким образом, нейрон работает как микросхема – интегратор входных сигналов.

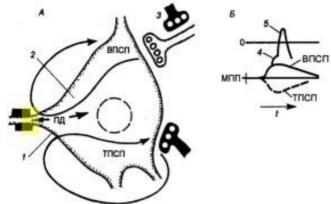


Рисунок 5.1 Постсинаптические потенциалы





# Торможение

Торможение - род возбуждения, препятствующий другому возбуждению. Оно может быть постсинаптическим и пресинаптическим. Постсинаптический потенциал находится на отростке (дендрите) нейрона после синапса и модулирует активность возбуждающих синапсов, расположенных дальше от сомы. Пример — работа мышцантагонистов. На рисунке 5.2, А: 1 слева — бицепс (мотонейрон), 1 справа — трицепс (мотонейрон), 2 — тормозные нейроны, 3 — возбуждающий вход. Когда бицепс сокращается, тормозные потенциалы идут к трицепсу, а возбуждающие — к бицепсу. Большинство мышц имеют такие перекрестные тормозные связи, это реципрокное торможение. Медиатор — ГАМК (гамма-аминомасляная кислота). При недостатке ГАМК возникают судороги; столбнячная палочка блокирует ГАМК-рецепторы.

Пресинаптическое торможение — более специфический вид торможения. На рисунке 5.2, Б, В: 3 - возбуждающий вход на нейрон 1; 2 — тормозный нейрон, который не дает выделяться медиатору из окончания 3. Таким образом, но нейроне, от которого отходит аксон 3, произошла суммация, возник ПД на аксонном холмике, и перед тем местом, куда он должен был дойти, тормозный нейрон (например, опиатный или ГАМКэргический) блокировал выброс медиатора, после чего сигнал затух и не передался дальше, на нейрон 1. При пресинаптическом торможении можно выключить только один вход, а все остальные рефлексы оставить.

Отдельный вид постсинаптического (иногда пресинаптического) торможения — возвратное торможение (см. Рисунок 4.2, В). Идет передача сигнала с нейрона 3 на нейрон 1, и нейрон 1 имеет отросток, который идет к нейрону 2, который возвращает сигнал на нейрон 1. Таким образом, нейрон 1 блокирует свое собственное возбуждение. Это ограничивает нейрон от перевозбуждения. Также это нужно для фильтрации сигнала: первый ПД проходит на следующие нейроны, а последующие тормозятся. Таким образом, отсекаются длинные входные сигналы. Этим пользуются мотонейроны. Токсин стрихнин блокирует рецепторы такого торможения. Медиатор глицин выделяется возвратными нейронами.

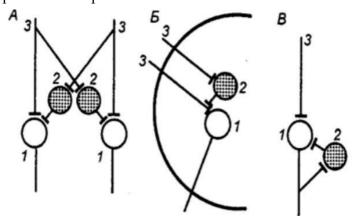


Рисунок 5.2 Виды торможения (А – постсинаптическое; Б – пресинаптическое; В – возвратное)





Можно сделать вывод, что для нормального обучения необходимо, чтобы торможение было скомпенсировано возбуждением. Если этого не будет, то все сигналы будут значимыми, что сделает их незначимыми, поскольку не будет фильтрования. Стрихнин, как и столбнячный токсин, вызывают судороги скелетной мускулатуры.

Другой вид торможения – латеральное торможение (см. Рисунок 5.3) – это вид постсинаптического торможения элементов соседних нервных цепочек конкурирующих сенсорных каналах связи. На самом деле, есть целый слой клеток, которые соединены подобным образом. Пример: один нейрон тормозит двое соседних, а те, в свою очередь, тормозят его. Этот механизм работает в зрительном тракте. Он работает за счет ГАМК. Она повышает четкость восприятия и обработки информации, контрастирует ее. Если на центральный нейрон посветить более ярким светом, а на соседние – более тусклым. Поскольку центральный нейрон возбужден сильно, он способен достаточно сильно затормозить боковые. Боковые нейроны возбуждаются слабо, значит и торможение на центральный нейрон оказывают слабое. В итоге, возбуждение на центральном нейроне получается чуть меньшим, но возникает гиперполяризация на боковых нейронах. В итоге, если мы смотрим на пятно, то мы будем видеть точку, окруженную более темным контуром (оптическая иллюзия). Пятно на темном фоне будет казаться светлее, чем на светлом как раз из-за латерального торможения.

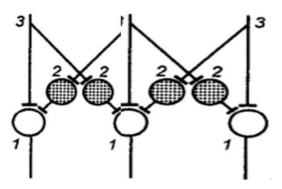


Рисунок 5.3 Латеральное торможение

Этот механизм является важным эволюционным приобретением позвоночных, которым особенно славятся млекопитающие, поскольку если из пятна получать точку, а из размытой линии — четкую границу, то имея бинокулярное зрение, можно сравнивать эти границы от двух глаз и представлять себе объем фигуры. Однако, за объемное восприятие отвечает гораздо больше анализаторных систем, но это — первичный механизм распознавания линий. Из этого можно сделать вывод, что на самом деле мир выглядит не так, как мы его видим. Он менее контрастный. Но контрастность очень помогает нам различать предметы и ориентироваться.





# Рефлекс

Рефлекс - реакция организма на изменения внешней или внутренней среды, осуществляемая при участии нервной системы. Этот термин ввел Иржи Прохаска, но само явление было детально изучено Рене Декартом 50-70 годами ранее. Есть рефлексы, осуществляемые при помощи ЦНС, а также вегетативные рефлексы, осуществляемые через вегетативные ганглии или внутренние органные рефлексы. Во времена Декарта про электричество ничего не знали, и он писал, что есть некие духи, которые с определенной очень быстрой скоростью носятся по нервам, обеспечивая рефлекторный ответ.

Рефлекторная дуга — путь, по которому идет возбуждение при осуществлении рефлекторного ответа. В простейшем случае он состоит из чувствительного (афферентного) и моторного (эфферентного) нейронов. Простейшие рефлексы замыкаются в спином мозге. Тела чувствительных нейронов лежат в спинальных ганглиях (скоплениях тел нейронов, покрытых капсулой), их дендриты входят в смешанные спинномозговые нервы, а аксоны — в задние корешки спинного мозга, а затем переходят в задние рога. Далее аксоны переходят на переднюю часть СМ, образуют синапсы на моторных нейронах, аксоны которых из передних рогов выходят через передние корешки и вблизи от СМ входят в состав смешанных спинномозговых нервов. Таким образом, в состав смешанных нервов входят отростки как афферентных, так и эфферентных нейронов. Такой простейший рефлекс называется моносинаптическим, так как он включает в себя только один синапс.

Пример моносинаптического рефлекса — коленный рефлекс. Когда нам бьют молотком по коленной чашечке и попадают в сухожилие, происходит резкое рефлекторное разгибание ноги. При ударе происходит растяжение чертырехглавой мышцы бедра, в которой содержатся проприорецепторы (собственномышечные), сигнал от них идет в СМ, и затем возвращается в эту же мышцу. Нужно обратить внимание, что запуск коленного рефлекса с сухожильных рецепторов — это устаревшая и неверная информация. Идея этого рефлекса в том, что мышца должна сопротивляться растяжению. Так работает поддержание положения тела в пространстве. Данные рефлексы замыкаются на уровне СМ из-за быстроты осуществления за счет укорочения пути.

Большинство рефлексов являются *полисинаптическими*. Они отличается от моносинаптический тем, что включают в себя вставочные нейроны (интернейроны), которые находятся в задних рогах СМ, а также в вышележащих отделах ЦНС.

Пример — сухожильный рефлекс. В сухожилиях лежат специальные комплексы Гольджи, которые через вставочный нейрон тормозят мышцу-антагонист коленного рефлекса. Возбуждение и торможение всегда работают содружественно (см. Рисунок 5.4). Коленный рефлекс также работает по принципу реципрокного торможения. На





четырехглавую мышцу идет возбуждающий стимул, а на мышцу-антагонист — тормозный. Для координированной работы мышц-антагонистов имеются такие вставочные тормозные нейроны. Обратите внимание, что на рисунке идет ответвление от афферента от проприорецепторов к мышце антагонисту через вставочный нейрон.

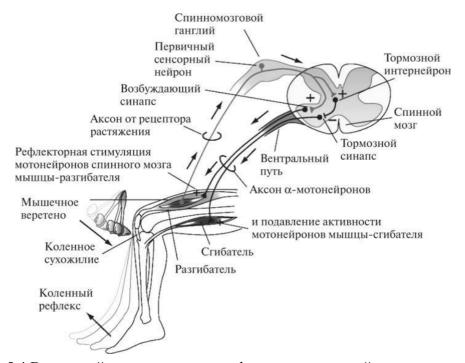


Рисунок 5.4 Взаимодействие коленного рефлекса с тормозной цепью мышцы-антагониста

Пример согласованной рефлекторной работы при выполнении движения: мы держим кружку и затем начинаем наливать в нее воду. У нас растягивается бицепс, идет активация 1а волокон (самые быстрые, миелиновые) и параллельно через тормозную цепь со вставочным нейроном дается тормозная команда к трицепсу, который расслабляется, чтобы не мешать удержанию кружки. Однако, если при этом мы вытянем руку, то необходимо будет напрячь как бицепс, так и трицепс для удержания руки. В таком случае антагонистом будет плечевая мышца и мышца, опускающая руку. Таким образом, антагонистические рефлексы не всегда таковые, а работают по назначению (функциональное явление). При смене движения мышцы-антагонисты могут стать синергистами, и между ними включается возбуждающий нейрон вместо тормозного.

Рефлекторную теорию ввел И. П. Павлов, показав, как работают безусловные рефлексы и как к ним прибавляются условные рефлексы. Он показал, что, когда рефлекс сформирован, уже невозможно сказать, условный он или безусловный, поскольку у них одинаковые свойства, природа и законы. Он считал, что над коленным рефлексом в СМ есть более сложные рефлексы, в продолговатом — еще более сложные и т.д. Также он считал, что все наше многообразие поведения — это последовательное выполнение многоэтажных рефлекторных дуг. Однако, его ученик П. К. Анохин, работавший на той





же модели, что и Павлов, обратил внимание, что на самом деле слюноотделительный рефлекс не вырабатывается у сытой собаки, что противоречит идее Павлова. Ведь если образуется связь в синапсах, а собака при этом сыта, то все равно слюна должна выделяться, ведь дуга уже сформирована. Если, например, вместо мяса дать собаке более вкусную еду, то у собаки возникнет растерянность вплоть до отказа выполнения рефлекса. К тому же, у собак с хорошо выработанным навыком в экспериментах Павлова, безусловный рефлекс будет появляться не только в ответ на свет лампочки, но и на другие стимулы (например, звонок), то есть мы можем поменять стимул, что не укладывается в рефлекторную теорию. При исследовании эмбриогенеза оказалось, что врожденные рефлексы формируются при начале действий: сначала у мышц появляется способность сокращаться, затем к ним прорастают разные отростки нейронов, а потом остаются те отростки, которые позволяют нам делать правильные движения. При этом у всех они прорастают немного по-разному. Если перешить нервы, то будет идти переучивание, и те нервы, которые шли к рукам, будут иннервировать ноги, и все они будут работать нормально. Еще одно доказательство: если выработать у крысы рефлекс, чтобы она в лабиринте шла за кормом, то ничего не изменится, если мы нальем воду в него, и она поплывет. То есть моторная часть рефлекса может быть какой угодно, а итог будет одним. Таким образом, общим звеном при формировании рефлексов является результат.

Если с этой позиции посмотреть на коленный рефлекс, то становится понятно, что он не появится и не исчезнет, пока мышца не начнет сокращаться. Мы должны из рефлекторной дуги сделать рефлекторное кольцо. Коленный рефлекс будет работать до тех пор, пока мышца не сократится. Если она укоротилась, то запустится дуга в другой мышце, которая будет регулироваться дальше. То есть имеется последовательно выполняемый набор закольцованных программ, причем центральное звено может различаться в зависимости от того, какой результат должен быть достигнут. Анохин называл это функциональными системами.

Плюсы павловской школы в том, что есть морфологическая основа для изучения этих процессов: можно найти, где находятся разные нейроны и синапсы. Но для правильного объяснения действий более подходит теория функциональных систем. Ей не пользуются, в основном, только потому, что она выбивает морфологическую основу из-под работы мозга. Последние исследования указывают на то, что теория Анохина, скорее всего, является правильной. Одна и та же команда может выполняться разными цепочками нейронов, дублироваться и быстро переучиваться на разные клетки. Повидимому, это было необходимо в эволюции, поскольку нейроны имеют свойство гибнуть, терять возбудимость, изменять назначение, поэтому нельзя закрепить за ними абсолютно одинаковую функцию. Тем не менее, в приближении можно использовать теорию Павлова.





Полисинаптический оборонительный рефлекс построен тому же плану, что и сухожильный рефлекс, но включает в себя несколько сегментов спинного мозга. Если мы обожгли палец, то необходимо напрячь не только бицепс, чтобы понять руку, но и сам палец, плечо и др. мышцы. Поэтому с болевых рецепторов возбуждается сразу несколько сегментов, для чего нужны вставочные нейроны. Таких рефлексов очень много.

#### Ноцицептивная система

Система болевой чувствительности. Эта система достаточно сложна. В упрощенном варианте мы имеем свободные рецепторные окончания, которые расположены под самой поверхностью кожи, практически выходя к эпидермису. Они срабатывают при повреждениях кожи. Если мы разрушим окончание дендрита, то оно потеряет потенциал покоя, а оставшаяся его часть почувствует это как раздражитель. Далее рецепторное возбуждение превращается в ПД, который волной распространяется в СМ, где переключается в задних рогах. Также сигнал идет вверх по СМ и параллельно запускает оборонительный рефлекс. В задних рогах имеется небольшой вставочный тормозный нейрон, который получает информацию от сенсорных нейронов. Он пресинаптически не дает выделяться медиатору. Медиаторы этих нейронов – опиаты (эндорфины, энкефалины). Поэтому наркотики морфинового ряда на сегодняшний день являются лучшими обезболивающими, так как они блокируют передачу от ноцицептора далее в СМ. Эти эндрофиновые вставочные нейроны получают свое возбуждение от механорецепторов и от кожных рецепторов (не ноцицепторов). Если параллельно с болевым входом возбуждаются механорецепторы, то боль мы чувствуем меньше. Если же возбуждаются только ноцицепторы, а механо-, термо- и другие рецепторы не работают, то боль чувствуется сильнее. Смысл этого в том, что, если участок слабо поврежден, и сохранена кожа со всеми рецепторами, в том числе, залегающими глубже, чем ноцицепторы, значит эта боль незначительная. Если повреждение настолько сильное, что оно перерубает все остальные входы, то боль существенна, и глушить ее нельзя.

Если морфиновый наркоман отказывается от наркотиков, то в период отмены (прекращения действия опиатов), эндогенные опиаты перестают вырабатываться, и все малейшие повреждения не подвергаются фильтрации торможением. Основные повреждения при любом движении затрагивают связки, сухожилия, суставные сумки, то основной компонент боли будет исходить из мест соединения костей – состояние ломки. Все движения будут сопровождаться болевым синдромом. Такие опиатные нейроны также есть в головном мозге, и там они отвечают за чувство наслаждения. Поэтому в период отмены помимо ломки человек испытывает острое ощущение несчастья, так как не работают системы положительного подкрепления. Поэтому данные наркотики принято считать самыми «тяжелыми». Кроме того, из-за их структуры они не могут быть расщеплены ферментами в организме, поэтому клетки накапливают их в себе и





отмирают. Каждый прием опиатного наркотика завершается гибелью части системы удовольствия. После нескольких приемов таких наркотиков человеку становится нечем испытывать удовольствие, и он постоянно чувствует боль.

Медиатор, который выделяется ноцицептивным нейроном, называется веществом P. Это пептидный медиатор. Его впервые открыли в поджелудочной железе как регулятор секреции (вещество pancreas). Оказалось, что измерение медиаторов в крови имеет мало смысла, поскольку мы мерим вещество в одном месте, а в другом оно может выполнять другие функции. Это сильно усложняет разработку лекарств, поскольку тяжело отделить один эффект от другого при приеме лекарств.

Боль, даже если она прошла дальше, благодаря субстанции Р, модулируется на целом ряде этапов в ГМ. Существует так называемая антиноцицептивная система, которая блокирует боль на разных этапах. Например, когда происходит экстренная ситуация, эта система может перекрывать боль, чтобы выполнялись другие функции, например, бег. Уровень боли регулируется на разных этапах и во многом воспитуема. Дети, которым подкрепляют болевые реакции (ребенок упал, плачет, его жалеют взрослые), имеют более низкий субъективный и объективный порог боли. Таким образом, есть система обезболивания и усиления боли в головном мозге, которая меняет не просто отношение к боли, а именно порог ее восприятия.

# Шагательный рефлекс

Есть 2 моторных нейрона, возбуждающие и тормозные вставочные нейроны. Команды к возбуждающим нейронам приходят из двигательных центров головного мозга (например, с базальных ядер). Между двумя возбуждающими нейронами, относящихся к разным ногам, находится цепочка вставочных нейронах, осуществляющих реципрокное и возвратное торможение.

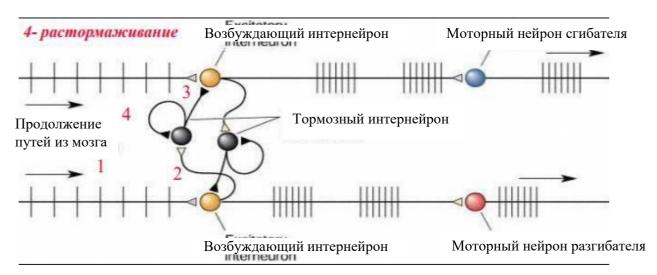


Рисунок 5.5 Шагательный рефлекс





Мозг дает команду идти, тоническая импульсация идет и к правой, и к левой ноге. Первая начинает шагать та нога, возбуждение на вставочном нейроне которой быстрее достигнет порога. Далее пачка импульсов от нейрона пойдет на моторный нейрон, и нога начнет сокращаться для шага. Далее через реципрокное торможение будет блокирован вход, идущий к противоположной ноге, поэтому эта нога не может сократиться. При этом данный тормозный нейрон через возвратное торможение будет тормозить сам себя, поэтому через короткое время перестает тормозиться контралатеральная нога. После этого данная нога получает возможность сокращаться под воздействием возбуждающих импульсов. Теперь она блокирует противоположную ногу, а сама сокращается для шага. Тоническое возбуждение моторных центров ЦНС разбивается на поочередные акты сокращения правой и левой ноги. За счет такого чередования возбуждения-торможения получаются шаги. Таким же образом плавают рыбы, ходят насекомые и др. То есть схема очень древняя. При этом аллюр (ширина шага, частота ходьбы) стимулируется очень просто: если увеличивать частоту стимуляции из двигательных центров, то к мотонейронам пойдут более высокочастотные пачки, значит сила сокращения будет больше, и, поскольку будет быстрее работать система торможения, между пачками расстояние будет меньше, таким образом можно перейти на бег.

## Сухожильный рефлекс

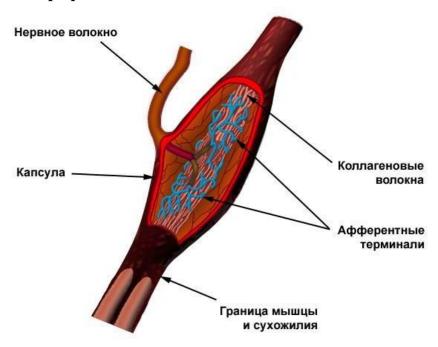


Рисунок 5.6 Сухожильные рецепторы

Сухожильный рефлекс совмещен с коленным. Из сухожилий идут афферентные волокна 1b (миелиновые). Они переплетены с коллагеновыми пучками сухожилий. Если





сильно потянуть за конечность, то сухожилие растянется. Коллагеновые волокна очень твердые, но если приложить настолько большое усилие, что они растянутся, то они будут сдавливать нервные веточки и возбуждать механорецепторы. В ответ при возбуждении 1b волокон сигнал пойдет ко вставочному тормозному нейрону, который будет блокировать проведение возбуждения альфа-мотонейрона (они управляются самыми толстыми волокнами). Этот рефлекс нужен, чтобы мышца не оторвалась от кости. Если мы тянем слишком большой груз или как-то иначе чрезмерно нагружаем мышцу, то блокируется возбуждение, идущее от вышележащих волокон, мышца расслабляется.

#### Управление движением

Мышцы чувствуют свою длину через различные рецепторные системы:

- 1. Сухожильные комплексы измеряют длину при слишком сильном растяжении
- 2. Рецепторы мышечных веретен (интрафузальные волокна) измеряют длину в норме

Если к большой мышце приделать механорецепторы, то они бы передавали информацию только если бы мышца была почти растянута. В более-менее сокращенном состоянии мы не можем сказать о том, какова длина мышцы. То есть мы не будем знать, согнули ли мы руку наполовину или почти полностью. Именно поэтому обычные мышечные волокна (экстрафузальные) были модифицированы в крошечные интрафузальные волокна. В одной капсуле находится несколько веретеновидных клеток. Поэтому они называются мышечными веретенами. У них есть сократительные белки, но сами они не могут переместить конечности.

Есть два вида мышечных веретен:

- Ядерно-цепочечные (ядер много, они расположены почти по всей длине)
- Ядерно-сумчатые (все ядра в середине, по краям их мало, но все сократительные белки находятся на периферии)

Чувствительные волокна мышечных веретен намотаны по центру, а моторные нейроны приходят с краев. В центральной рецепторной части есть механорецепторы, которые измеряют степень сморщенности мембраны. Если большая мышца сокращается под влиянием сигнала от альфа-мотонейрона, то параллельно возбуждение идет и на мышечное веретено при помощи гамма-мотонейрона (более тонкие, но миелиновые волокна). Интрафузальное волокно сокращается вместе с экстрафузальным. Таким образом, убирается сморщенность, которая была бы, если они были привязаны к центру мышцы, механорецепторы не «провисают». Особенно хорошо это видно на ядерносумчатых интрафузальных волокнах, так как напрягая края, мы будем растягивать рецепторную серединку. Рецепторы поддерживаются в тонусе. Поэтому мозг по тому, что показывают чувствительные волокна и насколько при этом напряжен (возбужден)





гамма-мотонейрон, может более точно судить о длине волокна. Таким образом, если интрафузальные волокна расслаблены, то мышца близка к своему полному растяжению, а если напряжены, то мышца в какой-то степени сокращена. Таким образом, гамма-петля измеряет длину по следующей схеме:

- 1. Сокращение мышцы (альфа мотонейрон)
- 2. Провисание мышечных веретен
- 3. Уменьшение сигнала по 1а волокнам (потеря чувствительности)
- 4. Активация гамма мотонейрона
- 5. Растяжение рецепторов центральных зон веретена
- 6. Восстановление сигнала по 1а волокнам
- 7. Восстановление чувствительности

Представим, что мы подаем команду не на альфа-мотонейрон из моторных центров, а сначала – на гамма-мотонейрон, то есть растягиваем интрафузальные волокна. Получается, что интрафузальное волокно подает информацию в СМ, и таким образом, через, например, коленный рефлекс начинает активировать основной альфа-мотонейрон. Для инициации движения можно использовать гамма-мотонейнон. Чем это выгодно? Представим, что мы хотим согнуть конечность. Если подавать информацию сразу на альфа-мотонейрон, то бицепс будет напрягаться в любом случае. А если мы сгибаем конечность другой конечностью, то мышца сокращается за счет перемещения костей, но импульсация от рецепторов не пойдет, а значит, коленный рефлекс не включается. Если кто-то за нас делает движение, то мышца не напрягается. Это избавляет нас от лишних движений. Это особенно актуально для сложных движений, многие из которых происходят не за счет собственно сокращения, а за счет кинематики – изменения наклона тела, инерции. Мозгу разбираться с этим сложно, поэтому он дает команду об укорочении мышц на определенную длину. А далее за счет гамма-петли конечности перемещаются на тот угол, который задается через гамма-мотонейрон. Таким образом, возможно упреждающее возбуждение гамма-мотонейрона для того, чтобы переместить конечность на тот угол, который нам нужен.





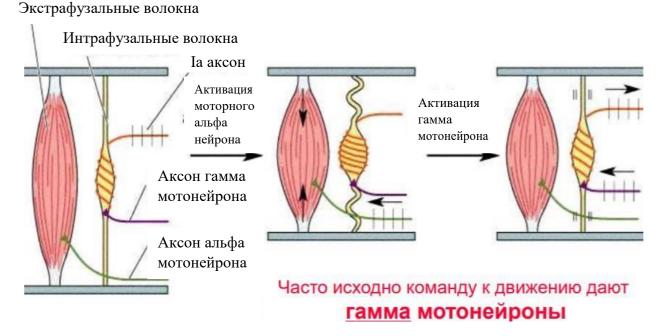


Рисунок 5.7 Работа гамма-петли

Таким образом, даже такое простое действие, как поддержание вертикального положения тела, осуществляется по крайней мере пятью разными сочленениями, каждое из которых управляется разными проприорецепторами. Кроме того, имеются дополнительные системы, которые помогают нам сохранять вертикальное положение рецепторы, зрительный анализатор, сухожильные проприорецепторы. Открытие и закрытие рта меняет центр тяжести у головы. Даже при разговоре идет небольшая коррекция тонуса мышц шеи, чтобы голова находилась на одном и том же месте. Поэтому для поддержания вертикального положения двигательные центры головного мозга совершают очень много корректирующих действий. Даже если мы поднимем руку, наш центр тяжести уйдет вперед, но нагрузка между мышцами ног, спины, плеч тут же перераспределится. Если мы будем пытаться стоять абсолютно вертикально, то это будет плохо получаться, поскольку мы всегда немного раскачиваемся. Это нужно для того, чтобы проприорецепторы более четко понимали, какой длины сейчас мышца. Все рецепторы имеют способность к адаптации: тонические сигналы передаются в ГМ с затуханием. При покачивании идет «освежение» информации о степени растяжения данных рецепторов.

Говоря о роли вставочных нейронов, нужно помнить, что рефлексы, которые запускают сокращение скелетных мышц, параллельно запускают и вегетативные реакции. Информация, идущая от кожных и мышечных рецепторов, через те же задние корешки может идти и от внутренних органов. Они могут во многих случаях оканчиваться на одном и том же вставочном нейроне. Таким образом, в ряде случаев вставочный нейрон может ошибаться и принимать одно чувство за другое. Когда у





людей инфаркт, они очень редко чувствуют боль в сердце. Это может ощущаться как жжение выше локтя, как боль в желудке, под лопаткой. Это иллюстрация того, что есть схождение разных афферентных нейронов на вставочном интернейроне, и из-за этого возможно проведение диагностики. Если стимулировать те или иные кожные части, то мы можем запустить рефлексы не только на изменение тонуса нужных мышц, но и стимулировать те или иные внутренние органы (акупунктура).

# Классификация типов высшей нервной деятельности

Рефлексы в целом относятся к ассоциативному обучению (ассоциируются разные виды активности). Они делятся на безусловные (врожденные) и условные (приобретенные). Безусловные рефлексы - наследственно закрепленная стереотипная форма реагирования на биологически значимые воздействия внешнего мира или на изменения внутренней среды организма. Этих рефлексов огромное множество слюноотделительный, дыхательный, коленный, чихательный, пищеварительный и др. в. Существует иерархия безусловных рефлексов. Они могут быть простыми - обеспечивают элементарную работу отдельных органов и систем. Также эти врожденные рефлексы могут быть соединены между собой в последовательность в соответствии с теорией функциональных систем (см. выше). Такие наследуемые цепи безусловных рефлексов называются инстинктами. Они могут быть очень сложными – материнское поведение, ухаживание, оборонительные реакции, гнездование. Они очень похожи на индивидуальное поведение, что долгое время вводило исследователей в заблуждение. Только детальное исследование поведения показало, что это именно инстинкты. Пример: чайка переворачивает яйца в гнезде, чтобы они постоянно обогревались. Она использует для этого довольно сложные движения. Оказалось, что этот инстинкт можно разделить на цепочки и выделить каждый рефлекс по очереди. Можно подменить яйца на другие объекты или сделать так, чтобы чайка толкала яйца в другую сторону, если будет другой стимул. Таким образом, видно, что это поведение не является индивидуальным, и оно не приспособлено к конкретной ситуации. Существует триггер – наличие у яйца признаков, которые будут запускать этот инстинкт. У человека тоже много таких инстинктов, хотя у него, конечно преобладают условные рефлексы.

Условные рефлексы индивидуальны и приобретаются в течение жизни. Они никогда не возникают на ровном месте. Условный рефлекс — это сочетание нескольких безусловных или условных рефлексов. Чем больше вырабатывается условных рефлексов, тем больше репертуар для их склеивания в дальнейшие конструкции и тем сложнее, а значит адаптивнее будет поведение. Обучение способствует именно этому. Условный рефлекс — это образование временной связи между безразличным стимулом и безусловным рефлексом. Временной означает то, что условный и безусловный стимулы по времени должны находиться на небольшом расстоянии. Чтобы сформировался классический (павловский) рефлекс, нужен врожденный (безусловный) и условный рефлекс. Таким образом, условия выработки рефлекса Павлова следующие:





- Многократное сочетание У и Б стимулов
- У предъявляется немного раньше Б
- Соблюдение стандартных условий опыта (!) убираем лишние раздражители

В эксперименте Павлова каждая капля слюны собаки, падающая на пластинку, соответствует риске на вертящемся закопченном барабане (давление капли сдвигает поршень, который делает риски). Собаке предъявляется зрительный стимул (свет лампочки), после чего ей дают корм. При трактовке данного рефлекса ошибкой является утверждение, что собака осознает, что после появления условного стимула она получит еду. Правильное объяснение состоит в том, что если идет сигнал от зрительного анализатора, и животное не может присвоить ему какую-либо значимость, то возбуждаются неспецифические ассоциативные зоны коры. Животное рефлекторно ассоциирует с чем-либо появление сигнала, который явно отличается от фоновых сигналов. По сути, это ориентировочно-исследовательский рефлекс (рефлекс «что такое?»). Если в этот момент с рецепторов вкуса будут возбуждаться центры пищевого подкрепления (центры вкуса), то копия этого возбуждения также окажется на ассоциативных зонах коры, поскольку животное пытается запомнить положительное подкрепление. В этот момент два возбуждения сходятся на одном ассоциативном нейроне. Таким образом, параллельно будут возбуждаться два нейрона. При совместном возбуждении они будут оказывать большее возбуждение на моторный центр. Таким образом, будут открываться дополнительные каналы, которые будут увеличивать рост данного синапса, особенно при многократном повторном возбуждении. Образуется новая связь. В данном случае медиатор – аминокислота глутамат. Глутаматергические нейроны составляют большую часть нейронов в ГМ. АМРА-рецепторы к глутамату пропускают в клетку натрий, возбуждая ее. Если надолго возбудить эту область, то подключатся также глутаматные NMDA-рецепторы, которые будут пропускать как натрий, так и кальций. Кальций, как вторичный посредник и сильный активатор, начинает стимулировать разрастание синапса, увеличивать его чувствительность. Тогда уже только условный сигнал становится достаточным для возбуждения исполнительного нейрона. Это классический вариант образования условной связи.

Таким образом, важный постулат Павловской школы заключается в том, что сознание для осуществления условного рефлекса не требуется. Это работает в простых случаях, однако, последние данные показывают, что многие животные имеют некое подобие образа того, что они хотят видеть. У них есть нейроны, делающие предсказание. Совпадение предсказания и реального изображения вызывает это возбуждение.

Инструментальный рефлекс – один из видов условных рефлексов. Это подкрепление необходимой (или полезной) реакции. Он характеризуется активным поведением животного, направленным на получение биологически полезного результата.





У животного есть некий стимул (положительный или отрицательный). Допустим, отрицательный стимул для крысы — удары разрядами тока. Чтобы избежать этого воздействия, животное начинает перебирать врожденные программы (рефлексы, инстинкты), которые бы убрали данный негативный стимул. При нажатии на педаль ток выключается. При нескольких повторах данного действия у крысы, как и при павловском рефлексе, произойдет ассоциация между исчезновением отрицательного стимула и нажатием педали. Причем в процессе обучения если крыса случайно наступит на педаль задней ногой, то она будет и дальше наступать именно задней ногой (основа для суеверий). Только потом, если стимул всегда будет прекращаться и уровень тревоги снижается, она начнет пробовать упрощать эту программу и убирать лишние детали. Поэтому если мы чего-то боимся и какие-то действия привели нас к избавлению от этого, то мы очень боимся убирать лишние элементы. По стимулам различают следующие инструментальные рефлексы:

- Активного избегания
- Пассивного избегания
- Пищедобывательный
- Самостимуляции и т.п.

Не всегда для обучения необходимо образование ассоциативных связей между разными отделами мозга. Можно иметь одну и ту же каскадную систему (цепочку), которая может обучаться. Все, о чем говорилось ранее, требует повторов, разных модальностей восприятия.

Гиппокамп — один из любимых объектов электрофизиологов, так как она практически полностью состоит из глутаматергических нейронов. Стимулируя поле гиппокампа однократным стимулом, то мы зарегистрируем одиночный ответ возбуждения. Если с высокой частотой дать несколько стимулов, то после них мы увидим очень долгую, длящуюся часами повышенную возбудимость и повышенную активность нейронов. Получается, что никакой новой ассоциативной связи не формируется, синапс остается тем же, но его чувствительность резко возрастает.

Это называется долговременной потенциацией (LTP) – облегчение проведения в ГЛУ синапсах после сильной деполяризации. Классическая иллюстрация долговременной потенциации – импринтинг - врЕменная избирательность по отношению к некоторым внешним стимулам (напр. родитель, детеныш, половой партнер). То есть у нас есть врожденные спящие рефлексы, которые никак не проявляются, и высокочастотная стимуляция нужным раздражителем приводит к резкому увеличению чувствительности (сенсибилизации) к данному раздражителю. Например, когда гусенок вылупляется, то первый, кого он видит и кто с ним подвижно взаимодействует, воспринимается им как родитель. То же самое происходит у человека. Это происходит за счет открывания входного сигнала и запечатления образа существа,





которое подходит на роль родителя. Нахождение ребенка в роддоме без матери вызывает плохую реакцию: импринтинг совершается на другие предметы. Аналогично и у матери, если в первую неделю после родов общения с ребенком слишком мало, то у нее не происходит импринтинг на ребенка. Импринтинг закрывается примерно через 2 недели после рождения. Такой рефлекс может возникнуть и у других родственников (бабушка) при появлении сигнала образа ребенка.

# Способы классифицирования рефлексов

- 1. По времени появления: врожденные и приобретенные (см. выше), но если рефлекс уже сформирован, то их тяжело различить по данному признаку
- 2. По биологическому значению:
  - а Витальные (пищевые, оборонительные, гомеостатические жажда, экономии сил максимально эффективное выполнение движений и т.п.)
  - b. Зоосоциальные (у человека социальные) (половые, детские и родительские, территориальные, стайные) комбинаторика этих рефлексов определяет индивидуальность и рассудочную деятельность
  - с. Саморазвития (исследовательские; игровые имитация увиденных ранее действий за счет зеркальных нейронов; свободы если привязать животное только со спинным мозгом, оно попытается высвободить конечности так, чтобы они обладали максимальным числом степеней свободы; подражательные тесно связаны с игровыми, характерны также для взрослых особей, имеют отношение к движениям, к моторике речи, интонациям и др.);
- 3. В зависимости от вида раздражаемых рецепторов:
  - а Экстероцептивные (кожные, мышечные)
  - b. Интероцептивные (от внутренних органов)
  - с. Проприоцептивные (рецепторы мышц, имеют специфические законы формирования)
- 4. По характеру ответной реакции:
  - а. Двигательные или моторные (к мышцам)
  - b. Секреторные (к железам)
  - с. Сосудодвигательные (к сосудам)

Однако, нельзя подогнать все рефлексы под строгую классификацию. Например, коленный рефлекс является оборонительным проприорецептивным двигательным безусловным рефлексом.

# Торможение в ЦНС

Торможение – один из основных способов индивидуализации поведения. Не возбуждение, а вытормаживание в разных местах делает нас разными.





Тип торможения	Вид торможения	Характеристика	Значение
Безусловное	Внешнее	Отвлечение при новых неожиданных стимулах	Смена доминанты, переключение на сбор новой информации
	Запредельное	Результат утомления	Защита ЦНС от повреждения, «маскировка»
Условное	Угасательное	Ослабление ответа на неподкрепляемый стимул	Отказ от неэффективных действий, забывание
	Дифференцировочное	Прекращение реакции на сходный, но отличный от подкрепляемого, стимул	Тонкое различение близких параметров
	Условный тормоз	Узнавание неподкрепляемого стимула	«запреты», остановка деятельности при определенном сигнале
	Запаздывательное	Во время паузы между УС и БС	«ожидание», «подкарауливание»

Таблица 5.1 Виды торможения

Пример дифференцировочного условного торможения — узнавание детьми своих родителей. У них есть врожденный рефлекс активации при появлении круглого предмета, подходящего для головы размера. За счет появления различных таких предметов они начинают дифференцировать: если на предмете (мяче) есть две точки, то они активируются на него больше, а на предметы без точек идет торможение поведения. Далее идет дифференцирование на форму улыбки и т.д. Таким образом, неразличимые изначально образы за счет дифференцировочного торможения начинают восприниматься как разные. Так же происходит выучивание детьми букв  $\Pi$  и  $\Pi$ 0, поскольку буква  $\Pi$ 1 — это  $\Pi$ 3 без палочки. Опять же, происходит дифференцировочное торможение на близкие, но неодинаковые сигналы. Для дифференцировочного торможение необходимы базовые знания, которые наслаиваются за счет него. Не имея





базовых знаний и не отрицая того, что есть, мы не можем приобрести новые знания. Таким же образом происходит сейчас обучение компьютерных программ — они обучаются вытормаживать свою активность в ответ на ошибочные сигналы, и за счет этого скорость обучения резко возрастает.

Пример запаздывательного торможение — кошка и мышь. Кошка может сидеть несколько часов, замерев в выжидании нападения на мышь. Когда между условным и безусловным стимулами увеличивается время, животное не может выполнять никакую другую программу. Оно ждет реализацию своего поведения. У человека это также довольно хорошо проявляется: когда мы ожидаем какого-либо подкрепления или наказания, а оно все не наступает, нам становится сложно вести какую-то другую деятельность, «переключиться». Это происходит за счет того, что запаздывательное торможение выключает наши нервные центры. То есть любое поведение должно иметь некую реализацию для того, чтобы можно было переключить его на другое. Человек может это обходить, но с трудом.

# Принципы координации в ЦНС

- Общего конечного пути (конвергенции на мотонейронах) сигналы от разных элементов сходятся на одном нейроне (в частности, мотонейроне); все многообразие сигналов, которые мы восприняли, и перерабатываемая информация оканчиваются на сокращении/несокращении определенных мышц (или выделении/невыделении какого-либо вещества)
- Дивергенции (каждый следующий уровень обработки информации включает все больше нейронов, обычно это десятикратное увеличение – один механорецептор кожи → 10 нейронов в спинном мозге, каждый нейрон в СМ → 10 нейронов в таламусе, каждый нейрон в таламусе → 10 нейронов в коре) и конвергенции (на мотонейронах все обратно сходится) возбуждения
- Доминанты в коре может конкурировать множество центров, подкрепляемых определенными возбужденными группами нейронов; на каждом этапе обработки информации какие-то центры тормозятся, а какие-то получают все большее возбуждение. На этапе принятия решения нужно выбрать, какое из действий является приоритетным, тогда остальные центры впадут в состояние гиперполяризации. Если мы слушаем что-либо, то мы не обращаем внимания на посторонние шумы, будто не слышим их, поскольку порог повышается даже на уровне анализатора. Эти доминанты выполняются последовательно (по очереди), вытормаживая друг друга.
- Обратной афферентации (+ или -) когда идет стимуляция чего-либо, всегда идет увеличение/уменьшение возбуждения этого моторного нейрона за счет возвратной афферентации (возвратное торможение) контроль выполнения действия
- Последовательной смены возбуждения торможением и торможения возбуждением





# Лекция 6.

## Автономная (вегетативная) нервная система

Достаточно большая часть рефлексов не управляется мотонейронами и соматической нервной системой. Однако, существует специальная нервная система для регуляции работы внутренних органов. Она подчиняется тем же законам, что и соматические рефлексы. Исключение составляет работа моторной части – эфферентного звена.

У нас имеется автономная (вегетативная) нервная система (ВНС), относящаяся к эфферентной части рефлекторной дуги. Она регулирует работу гладкой, сердечной мускулатуры и различных желез, то есть внутренних органов. Основная задача ВНС — поддержание *гомеостаза* — содружественного набора констант, которые мы поддерживаем в течение жизни. Он поддерживается на основе сигналов от внутренней и внешней среды. *Гомеокинез* — содружественное изменение внутренних констант при адаптации или в соответствии с биологическими часами (возрастной, сезонный, суточный гомеокинез). Однако, в данном курсе будет рассматриваться только гомеостаз.

В классическом варианте ВНС подразделяется на два отдела:

- *Парасимпатический* (покойное бодрствование, сон, «восстановление сил» трофотропная функция)
- Симпатический (нападение, бегство, физическая и эмоциональная нагрузка эрготропная функция)

Также выделяют метасимпатическую (энтеральную) нервную систему, которая находится в кишечнике. В ее состав входит большее число нейронов, чем в спинном мозге. Это два слоя нейронов, которые функционируют независимо от симпатического и парасимпатического отделов и регулируют содружественность работы частей кишечника как большого органа. Такая система есть также в сердце. Классическое представление о назначении и взаимодействии этих систем является антагонизм. Когда человек спит, то чем глубже его сон, тем больше работает парасимпатика, а чем больший стресс он испытывает, тем больше работает симпатика. Исходя из этого, органы для сна и для бегства нужны разные, поэтому, например, в случае симпатики сердце будет активироваться, а желудок и кишечник – тормозиться. В случае парасимпатики сердце будет замедляться, а кишечник активировать свою работу. Такое представление, в принципе, правильное, но не совсем точное. В норме эти системы никогда не работают вместе и занимаются разными вещами:

• Симпатика иннервирует большинство органов, а парасимпатика не иннервирует довольно большое число органов, то есть некоторые органы могут иннервироваться лишь одной из систем





- У отделов них разная скорость срабатывания: парасимпатика срабатывает быстро, а у симпатики латентный период исчисляется секундами и даже десятками секунд
- Парасимпатика работает на уровне органа или даже его части (локальный эффект), а симпатика на уровне группы органов (системный эффект)
- В некоторых случаях отделы могут оказывать псевдосинергическое действие разными способами активировать один и тот же орган (органы малого таза, слюнные железы)

Таким образом, антагонизм, когда системы не дают друг другу работать, наблюдается во многих местах, но это больше лабораторный феномен, чем жизненный.

## Соматическая и вегетативная рефлекторные дуги

Сенсорная (афферентная) часть у соматических и вегетативных рефлексов может быть одна и та же. Поэтому про нее мы говорить на будем.

- Соматическая дуга: рецепторы в мышцах, коже → чувствительный нейрон спинального ганглия → вставочный нейрон заднего рога → мотонейрон переднего рога → эффекторное окончание через передние корешки (не прерывается)
- Вегетативная дуга: рецепторы во внутренних органах → чувствительный нейрон спинального ганглия → вегетативный преганглионарный нейрон боковых рогов → ганглий (в сплетении или в симпатических стволах, в органе) → эффекторное окончание

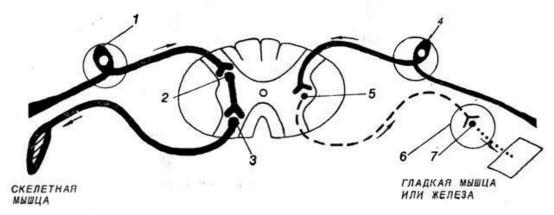


Рисунок 6.1 Соматическая (слева) и вегетативная (справа) рефлекторные дуги

Общий афферентный вход соматических и вегетативных рефлексов, например, от кожи подчиняется *дерматому* — «этажу тела», информация от которого идет в определенный сегмент СМ. По чувствительности разных частей тела мы можем понять, в какой отдел СМ они входят. Ягодицы и задняя часть ног относятся к одному дерматому (раньше это были конечности и хвост). Шейный, грудной, поясничный отделы СМ





соотносятся с разными частями кожи. Кроме того, эти же самые дерматомы имеют общий вход от внутренних органов (сосудов, полых органов). Они сходятся вместе на вставочных нейронах задних рогов СМ. Исходя из этого, можно посмотреть на кожное «эхо» от внутренних органов.

Выделяют так называемые зоны Захарьина-Геда. По зуду или покраснению кожи в определенных местах можно сделать предположение о том, какой орган воспален. Эти принципы используются также в китайской медицине (акупунктура), в которой многие зоны накладываются на зоны Захарьина-Геда, хотя и не все. Многие проекции там идут по местам выхода нервов. Однако, данная тема недостаточно разработана для того, чтобы войти в классическую медицину. Чем различаются дуги парасимпатической и симпатической НС?

#### • Расположением ганглиев

Симпатические ганглии лежат либо сразу около позвоночника — симпатические стволы, либо в толще тела (сплетения — солнечное, чревное и др.). Парасимпатические ганглии лежат на поверхности органа или в его стенке (интрамуральные). Отростки парасимпатических преганглионарных нейронов (лежащих перед ганглиями) покрыты миелиновой оболочкой, что обусловливает более высокую скорость парасимпатических реакций, нежели симпатических. После ганглиев всегда есть ветвление, поэтому парасимпатика будет действовать более локально, поскольку нервы идут более собранно, одним пучком.

• Длиной преганглионарных и постганглионарных волокон

У симпатики преганглионарные волокна короткие, а постганглионарные длинные. У парасимпатики преганглионарные волокна длинные, а посганглионарные короткие.

- Расположением преганглионарных нейронов
- Иннервируемыми органами

Последние 2 пункта – см. далее в подробностях.

#### Парасимпатическая иннервация

Основную нагрузку у парасимпатики берет на себя X (блуждающий) нерв. Он иннервирует подавляющее большинство внутренних органов: сердце, легкие, почти весь ЖКТ (кроме нисходящего отдела толстого кишечника), сфинктер глаза, слюнные и слезные железы – ядра, иннервирующие эти органы, лежат в продолговатом и среднем мозге (краниальная иннервация).





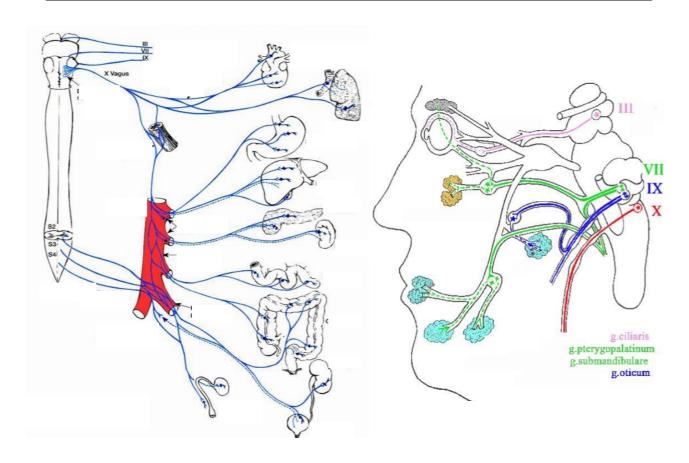


Рисунок 6.2 Парасимпатическая иннервация (справа — только краниальный отдел) Краниальный отдел иннервации обеспечивается следующими черепномозговыми парами нервов:

- III нерв ( n .Edinger-Westphal) → ресничный ганглий → ресничная мышца, мышца сужающая зрачок
- VII нерв ( n. salivatorius superior) (иннервация из границы продолговатого мозга)
   → крылонебный ганглий → слизистые железы полости носа, слёзная железа. либо поднижнечелюстной ганглий → подъязычная, поднижнечелюстная, мелкие слюнные железы
- IX нерв ( n. salivatorius inferior) → ушной ганглий → околоушная слюнная железа (довольно локальная иннервация)
- X нерв ( n. dorsalis n. vagi) → иннервация большинства внутренних органов; у всех он идет немного в разных местах, поэтому хирурги раньше боялись его повредить.

Второй отдел парасимпатической системы – *сакральный* – сегменты S2-S4 CM. Выражен в меньшей степени. Иннервирует половые органы, почки, сигмовидную и





поперечную кишку. По ряду новых данных его пытаются отнести с странному отделу симпатической НС, хотя медиаторы у него парасимпатические.

Парасимпатика не иннервирует довольно много органов:

- Сосуды скелетных мышц (поэтому тонус сосудов регулируется местно или симпатикой)
- Пиломоторные мышцы кожи (мышцы, поднимающие волос у кожи)
- Потовые железы кожи основная часть
- Капсулу селезенки
- Мозговое вещество надпочечников
- Эпифиз
- Жировые клетки

Парасимпатика оказывает эффекты, способствующие нашему расслаблению и сну. Это:

- Снижение ЧСС
- Сужение бронхов
- Усиление кишечной моторики и секреции пищеварительных желез
- Усиление сокращения мочевого пузыря
- Усиление слюноотделения (слюна жидкая, богатая пищеварительными ферментами, симпатика обеспечивает выделение вязкой густой слюны с антибиотическими веществами, антителами и факторами свертывания это необходимо, чтобы не заразиться ничем от жертвы, которую животное кусает)
- Сужение зрачка

# Симпатическая иннервация

Преганглионарные нейроны залегают в боковых рогах СМ в следующих отделах: самый нижний сегмент шейного отдела - С8, грудной и поясничный отделы. Сразу при выходе из СМ нейроны соединяются с чувствительными волокнами и далее идут в паравертебральные ганглии, которые расположены рядом со СМ. Далее идет ветвление. Ганглии нужны для того, чтобы произошла дивергенция нервных сигналов. Кроме того, в них оканчиваются рефлексы. То есть часть сенсорных волокон, идущих от органов, переключается на симпатических и парасимпатических ганглиях и возвращается обратно. Таким образом, они снимают с ЦНС часть локальных задач, самостоятельно обрабатывая их. Симпатическая НС иннервирует все внутренние органы. Эффекты, в целом, противоположны эффектам парасимпатической НС:

- Расширение зрачков (в темноте в них попадает больше света)
- Специфическое слюноотделение густая слюна (см. выше)
- Увеличение ЧСС





- Расширение бронхов
- Угнетение пищеварительной деятельности (моторики и секреции пищеварительных желез)
- Расслабление мочевого пузыря
- Подъем шкуры (становление на дыбы, визуальное увеличение размеров тела)
- Увеличение уровня системного АД за счет спазма сосудов и увеличения ЧСС (за счет влияния местных факторов идет перераспределение кровотока к работающим мышцам, в которых сосуды расширяются)
- Усиление секреции потовых желез

## Медиаторы ВНС

Преганглионары (первые нейроны), по-видимому, являются гомологами соматических нейронов. Они также выделяют ацетилхолин, рецепторы там никотиновые, похожие на те, что находятся в нервно-мышечном синапсе. Это катионные каналы, которые быстро вызывают деполяризацию постганглионарных нейронов и передачу возбуждения в ганглиях.

Далее мы видим различия. Из постганглионарных парасимпатических волокон также выделяется ацетилхолин, а из симпатических — норадреналин. Не стоит путать гормон адреналин с медиатором норадреналином. При этом у парасимпатики будут мускариновые холинорецепторы: у органов, которые тормозятся (сердце) — М2-холинорецепторы, которые будут относиться к классу метаботропных рецепторов, а в случае возбуждающихся органов — М1-холинорецепторы, так же метаботропные. У симпатики будут адренорецепторы, которые делятся два класса: альфа- и бета-адренорецепторы. Сердце, в первую очередь, имеет бета-адренорецепторы, а сосуды — альфа-адренорецепторы. У других органов рецепторы могут быть разными.

Парасимпатический блуждающий нерв на сердце дает всего пару веточек, иннервируя только предсердия. Идет лишь локальная иннервация узлов автоматии сердца. Симпатические нервы же очень плотно оплетают сердце, обильно ветвясь. Отсюда понятно, что на сердце парасимпатика будет оказывать влияние, в основном, на ЧСС, уменьшая ее, а симпатика будет активировать сердце в целом, увеличивая его сократимость, возбудимость и т.д. Таким образом, будет наблюдаться глобальный эффект на все виды клеток.

Таким образом, парасимпатика действует быстрее (миелиновые нервы) и точнее, а симпатика – мощнее и дольше (ацх, как и в нервно-мышечном синапсе, расщепляется за счет холинэстеразы, а фермент, расщепляющие норадреналин – катехоламин-о-метилтрансфераза - работает хуже, чем холинэстераза). Основной механизм прекращения действия симпатики – обратный захват медиатора в пресинапс. Этот





процесс гораздо более долгий, чем расщепление ферментом в синаптической щели. Симпатика может действовать минуты и даже десятки минут.

Симпатика, в отличие от парасимпатики, в которой синапс выглядит более-менее классическим (синаптический бутон), имеет совсем другие синапсы. Они представляют из себя расширения — варикозы. Выходя из них, медиатор диффузионно преодолевает довольно большое расстояние до мишени. Возможно растекание медиатора на соседние клетки. По сути, он работает больше как тканевой гормон, а не как типичный медиатор. Поэтому рецепторы к медиатору имеются как на клетке-мишени, так и на синапсе, который может регулировать его выброс, и на клетках других типов. Это показывает, что эффект системный.

## Парасимпатический синапс

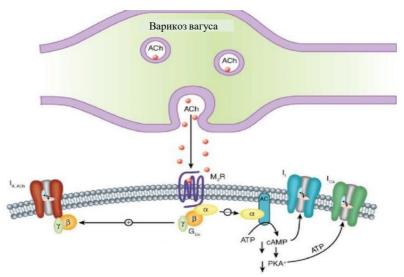


Рисунок 6.3 Тормозные М-2 холинорецепторы на сердце в составе парасимпатического синапса

Мускариновые холинорецепторы имеют такое название, поскольку на них действует яд мухомора. Рецептор На рисунке 6.3 представляет из себя белок, который 7 раз пронзает мембрану. Для его активации нужна всего одна молекула ацетилхолина. В ответ на связывание с медиатором этот рецептор активирует специальный G-белок (в покое связан с GTP). Как только меняется конформация внутренней петли рецептора, G-белок выбрасывает GTP и заменяет его на GDP. Этот белок использует макроэргическую связь для своей активации. При этом он разваливается на альфа-субъединицу и бетагамма-субъединицу. Каждая из этих субъединиц имеет своего адресата. Бета-гамма-субъединица плывет к специальному калиевому каналу. Когда она связывается с каналом, он открывается, в результате чего мембрана гиперполяризуется. Это быстрая компонента торможения при действии ацетилхолина. Альфа-субъединица плывет к аденилатциклазе, которая циклизует АТФ в 3,5'-цАМФ (АМР). Это вторичный посредник, который активирует различные процессы внутри и на мембране клетки. В





сердце цАМФ в норме активирует протеинкиназу A, которая далее активирует кальциевые, натриевые каналы, увеличивает выброс кальция из ЭПР, фосфорилирует фосфорилазы гликолиза и т.д. В организме много цАМФ (около 4 кг). Если альфасубъединица G-белка приходит к аденилатциклазе, то она ее блокирует. цАМФ — не очень живучая молекула, которая быстро превращается в АТФ и перестает действовать. Таким образом, плавно затухают процессы, которые происходили в клетке. Так тормозится сердечная мышца — это медленный эффект парасимпатики. По-видимому, при этом происходит экономия энергии.

В желудке есть возбуждающие М-холинорецепторы, которые будут делать то же самое, только в обратную сторону: они активируют аденилатциклазу и действуют на калыпиевые токи.

#### Симпатический синапс

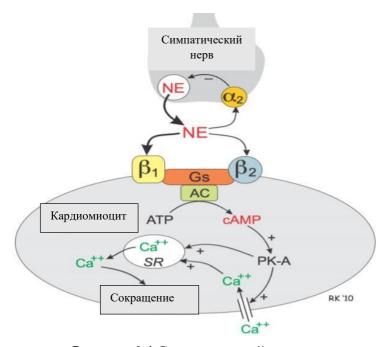


Рисунок 6.4 Симпатический синапс

На сердце, в основном, находятся бета-1-адренорецепторы, которые, как и М-холинорецепторы, связаны с *G-белком*. Он тоже распадается на альфа- и бета-гамма-субъединицу. Альфа-субъединица активирует *аденилатциклазу*, которая делает цАМФ, который активирует ркА (*аденилатциклазный каскад*). Это приводит к увеличению выброса кальция из ЭПР и снаружи, соответственно, к увеличению сократимости сердечной мышцы. Этот эффект достаточно медленный, поскольку быстрый эффект через кальциевые каналы не особо выражен или вообще отсутствует. Основной путь – через каскад. Каскад действует долго, значит, активация будет не сразу. В сердце также есть бета-2-адренорецепторы, которые потенциируют действие бета-1-





адренорецепторов. Альфа-2-адренорецепторы сидят на пресинапсе и блокируют или снижают выброс норадреналина. Таким образом, синапс сам себя ограничивает при избыточной активации.

# Эффекты медиаторов в зависимости от типа рецептора

Эффект медиатора зависит от типа рецепторов, на которые он действует. Существует множество агонистов и антагонистов различных рецепторов. Часто они используются в качестве лекарств. Классические сердечные активаторы (пропанолол) больше действуют на бета-адренорецепторы, соответственно, на сердце. Фентоламин действует на альфа-адренорецетпоры (сосуды, пресинаптические рецеторы). Йохимбин аналог ВИАгра, который первоначально разрабатывали это противогипертоническое средство, но оказалось, что оно, в основном, расширяет сосуды только в определенном наборе органов. Об этом узнали поздно, на стадии клинических испытаний. Подбирая вещества, имеющие большее сродство к тем или иным рецепторам, мы можем варьировать спектры эффектов лекарств. Но, к сожалению, отделить одно от другого невозможно, так как сродство будет хоть и разное, но перекрестное сродство все равно останется.

Говоря про медиаторы и гормоны, норадреналин больше сходен к альфаадренорецепторам, а адреналин – к бета-адренорецепторам. Из этого можно сделать следующий практический вывод: если активируется симпатика, которая выделяет норадреналин, то в первую очередь будет действие на сосуды (одни будут расслабляться, другие – сокращаться). Если подключить сюда выброс адреналина надпочечниками, то эффект будет направлен, в основном, на сердце и на бронхи. Таким образом, сила активации определяет состояние организма: активное бодрствование или паника, и при этом будут возбуждаться разные типы рецепторов. В целом, мишеней у рецепторов не так уж много: активация или ингибирование аденилатциклазы или активация фосфолипазы С, которая участвует в инозитол-трифосфатном каскаде.

# Ко-медиаторы симпатической передачи, регуляция выброса медиатора

НА обычно действует в группе с другими веществами. Везикулы обычно содержат несколько видов медиаторов. В данном случае, помимо НА в них имеется АТФ (действует как медиатор, к нему есть разные подтипы пуринорецепторов). Он обеспечивает через ионотропные 2X-рецепторы быстрое сокращение гладких мышц за счет открытия кальциевых каналов. Действие АТФ ускоряет развитие симпатических эффектов на органы-мишени. В это же время осуществляется более медленный метаботропный эффект от НА. В глубине сидят еще везикулы, у которых есть пептидные медиаторы, например, нейропептид Y. Он активируется только при высокой активности симпатической НС и дает длинную волну сокращения для закрепления короткого эффекта, вызванного первыми двумя медиаторами.





Кроме НА регулировать работу синапса может как ряд тканевых факторов (гистамин, серотонин, простагландины), а также ацетилхолин. Парасимпатические и симпатические нейроны идут к одному и тому же органу. Парасимпатический нейрон может выделять ацх, который через тормозные М2-рецепторы будет блокировать выброс НА. В свою очередь, НА будет через альфа-2-адренорецепторы блокировать выброс ацх. Таким образом, на уровне пресинапсов есть взаимный антагонизм, поэтому они не могут синхронно работать (взаимная регуляция). Кроме того, они оба конкурируют внутри клетки за активность синтеза цАМФ.

Из сказанного выше следует вывод, что при одновременной активации двух отделов ВНС не работает ни тот, ни другой. Условно это характеризуется как вегетососудистая дистония. При этом при бодрствовании человек не может быть достаточно активен, а также имеет проблемы со сном. Также может наблюдаться гастрит. Самый эффективный способ лечения — налаживание режима дня. Если каждый день обедать в одно и то же время, то через 2-3 недели начнется реципрокная смена доминанты.

#### Метасимпатический отдел ВНС

В кишечнике есть сенсорные, центральные (производят интеграцию) и моторные нейроны. Моторный нейрон может относится к парасимпатике, симпатике или быть своим. МНС – очень удобный объект для исследования – достаточно вырезать кусочек кишки для изучения ее работы. Почему эту систему отделяют от других отделов ВНС?

- 1. Из-за большого количества нейронов
- 2. Порой нейроны МНС выделяют совсем другие медиаторы, нежели симпатика и парасимпатика.
- 3. Способность МНС работать независимо от других отделов ВНС. Это проверено экспериментально с помощью перерезания вегетативных нервов, после которого органы продолжали адекватно регулировать свою секрецию и моторику.
- 4. В 80-е годы в метасимпатической системе обнаружили делящиеся нейроны (околожелудочковые мозговые нейроны). Сейчас идут дискуссии о том, как они дальше дифференцируются в зрелые нейроны.
- 5. Показано, что нейроны МНС обладают амебоидной активностью. Они могут переползать из ганглия в ганглий, отшнуровывать свои отростки, образуя другие. Их движения изменяются при различных патологиях. Сейчас это обнаружено также в клетках обонятельного мозга и гипоталамуса.
- 6. Показано, что нейроны МНС могут менять ергичность, то есть один медиатор они могут перестать секретировать, начав секретировать другой. В них также давно обнаружены все медиаторы, которые только сейчас открываются в мозге (субстанция Р, ВИП, эндорфины и энкефалины, серотонин и др.)





- 7. Показана волновая активность нейронов, не связанная с ПД. Такой активностью обладают также многие нейроны ретикулярной формации.
- 8. Для нейронов МНС показан несинаптический выброс медиатора как нейрогормона, что сейчас показано для гистамина в мозге.





# Лекция 7.

# Иерархия управления вегетативными функциями

В самом низу иерархии вегетативных рефлексов лежат внутриорганные рефлексы метасимпатической или висцеральной НС. Над ними лежат ганглии симпатической или парасимпатической НС. Выше лежат преганглионары спинного, продолговатого или среднего мозга (симпатики и парасимпатики). Также имеются надсегментарные структуры продолговатого мозга; выше над ними лежит промежуточный мозг, а именно – гипоталамус. Но и он не является конечным организатором всей программы управления вегетативными функциями. Выше лежат базальные ядра и кора больших полушарий.

Вегетативных рефлексов очень много, они есть у каждого органа. Мы разберем только оперативную регуляцию степени выраженности сердцебиения и тонуса сосудов, соответственно регуляцию кровотока (как в мозгу, так и во всем теле). Такой регуляцией занимается продолговатый мозг, в котором лежат команды надсегментарной части вегетативной регуляции, а именно — вегетативный барорефлекс. Это лишь один из многочисленных примеров регуляции сердечно-сосудистой деятельности, условно лежащий выше симпатики и парасимпатики.

В продолговатом мозге лежат ядра блуждающего нерва, куда, в частности, приходит механорецепция, идущая от сосудов. Сонная артерия имеет очень плотную иннервацию со стороны механорецепторов. Они возбуждаются при повышении давления и переходят в ядро одиночного тракта, где переключаются на командный (вставочный) нейрон, который собирает информацию от других центров и переключает ее на исполнительное ядро (обоюдное ядро), которое идет на блуждающий нерв и замедляет работу сердца. Таким образом, в ответ на повышение давления к сердцу идут сигналы на замедление сердцебиения, а значит – на уменьшение кровотока.

Командный нейрон также имеет ветвь к тормозному вставочному интернейрону, который идет вниз, в СМ, а именно - в боковые рога грудного отдела (Т1-Т5), и отсюда через передние корешки выходит симпатический нерв, который, переключаясь в паравертебральных ганглиях, идет к сердцу. То есть тормозный интернейрон блокирует симпатическую активирующую иннервацию. Таким образом, барорефлекс оказывает двойной эффект: усиливает парасимпатику и ослабляет симпатику. При этом надсегментраный центр раздает команды двум системам. Он получает информацию как от каротидного синуса, так и от сердца и других органов. То есть он собирает информацию о том, что в целом происходит с кровотоком и насколько хорошо давление доходит до головы (мозг не может долго жить без оксигенированной крови).





Исполнителями данного рефлекса является не только сердце, но и артериолы, венулы и мозговое вещество надпочечников, которое выделяет или не выделяет адреналин. То есть происходит системная содружественная реакция, которая позволяет оперативно поддерживать кровоток согласно афферентации от разных органов. Однако, несмотря на системность, данная реакция имеет малое отношение к поведению.

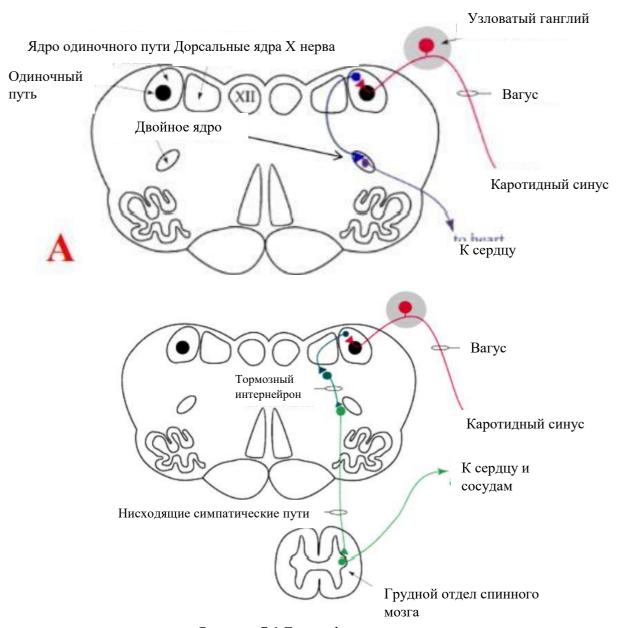


Рисунок 7.1 Барорефлекс

## Высшие (надсегментарные) центры

Эти центры направлены на координирование работы органов и нашего поведения. Это следующие центры:





- Сосудодвигательные
- Дыхательные центры
- Управление мочевым пузырем
- Терморегуляция и др.

Центр терморегуляции, пищевого поведения, глюкорецепторы, рецепторы, измеряющие концентрацию кислорода, углекислого газа, соленость крови и др. Здесь запускаются центральные реакции, которые, в свою очередь, получают команду от высших структур мозга, которые занимаются планированием нашего поведения. Эти центры имеют проекции на командный исполнительный нейрон на ромбовидной ямке. В гипоталамусе более 40 ядер, и условно те, что лежат ближе к переду можно отнести к парасимпатике, а ближе к заду – к симпатике (по функциональной реакции).

Таким образом, гипоталамус - центр, который состыковывает наше сознательное поведение и эти вегетативные реакции. Он находится под контролем лимбической системы. Это разрозненная с морфологической, но цельная с функциональной точки зрения система, которую можно назвать системой эмоций и памяти. Причем это касается не только семантической памяти (слова, смыслы), но и памяти о внутренних настройках (какая температура является подходящей, нормальное состояние конечностей и др.). Эта система через гипоталамус управляет соматической и вегетативной НС, а также эндокринной системой. Последняя через гипоталамо-гипофизарную систему выделяет гормоны, которые обеспечивают нормальную работу органов в более развернутом во времени режиме (гормональное сопровождение поведенческих реакций). Таким образом, гипоталамус настраивает всю систему на то, что он получает из лимбической системы.

Лимбическая система состоит из гипоталамуса, который имеет связи с корой (древней), она, в свою очередь, связана с таламусом, который является высшим центром боли, через который переключаются все сенсорные волокна (сюда поступает информация о том, что происходит с нашим телом). Гипоталамус имеет проекции на миндалину, которая запускает или не запускает аварийную систему. Также в ее состав входят мамиллярные тела, которые связывают между собой разные органы, и височная кора. Эта система образует круг Пепица, через который она прогоняется, на каждом этапе имея входы (например, с лобной коры, если мы что-либо вспоминаем). Данная система называется лимбической, поскольку кора, которая в нее входит, находится внутри мозга (древняя кора). Она связывает все остальные ассоциативные зоны между собой. Так, у нас выстраивается связь между эмоциями и вегетативным сопровождением.

Участвует ли в этом процессе координации сознание? Можем ли мы произвольно регулировать наши вегетативные функции? Проведено достаточно большое количество экспериментов, подтверждающих, что в коре есть специальные чувствительные зоны, которые напрямую связаны со входами от внутренних органов. Однако, эта область пока





недостаточно разработана. Это усложняется тем, что развитие и обучение извилин идет в зависимости от индивидуального опыта. Поэтому сложно сказать, какая конкретно зона за что отвечает. В коре высокий уровень пластичности, поэтому разные ее части могут брать на себя функции поврежденных частей. Интересно, что существующие проекции активируются во время сна. Если во время бодрствования ассоциативные области коры заняты прогнозированием событий, которые нас ожидают во внешнем мире, то во сне они, видимо, полностью сосредоточены на том, чтобы анализировать проблемы во внутренних органах и как системно решить эти проблемы. Поскольку рука занимает очень большую часть теменной коры, то на ней можно выделить проекции внутренних органов.

# Медиаторы ЦНС

Сейчас открыто более сотни веществ, которые могут называться *медиаторами* или *модуляторами*. Если включить сюда вещества, которые участвуют всинаптической передаче, но их роль пока не очень доказана, то количество веществ возрастет до нескольких тысяч. Все это разнообразие потребовало бы большего времени для разбора.

Мы разберем 11 групп основных и наиболее изученных медиаторов:

- 1. Ацетилхолин
- 2. Дофамин Катехоламины
- 3. Норадреналин Биогенные амины
- 4. Серотонин
- 5. Глутамат
- 6. ГАМК Аминокислоты
- 7. Глицин
- 8. SP Нейропептиды (десятки)
- 9. Опиоиды
- 10. Нитроксид (NO)
- 11. Пурины (АТФ, Аденозин)

Первый открытый медиатор — ацетилхолин. Он был открыт Отто Лёви на сердце лягушки. Он раздражал блуждающий нерв одного сердца, что вызывали замедление его работы, а затем переносил другое сердце в раствор, который омывал первое. Результатом было замедление работы второго сердце, блуждающий нерв которого непосредственно не раздражался. Таким образом, была показана химическая природа нервной передачи. Затем было показано, что такие химические вещества есть в мозге.





В 1935 году был сформулирован знаменитый принцип Дейла: нейрон представляет собой единую метаболическую систему и выделяет один и тот же медиатор во всех терминалях. Этот принцип имеет большую практическую значимость. Если мы видим, что в теле нейрона есть ацетилхолин, то во всех его терминалях будет выделяться ацетилхолин. Если представить себе сложность мозга как кибернетической машины, то это сильно помогает в его изучении. Найдя ацетилхолиновое ядро, можно понять, куда идут проекции из этого ядра по тому, где мы находим рецепторы к ацх. Данный принцип не означает, что один нейрон выделяет всего один медиатор. У нейронов обычно есть один основной медиатор, а другие медиаторы являются вспомогательными.

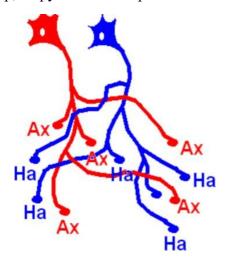


Рисунок 7.2 Принцип Дейла

Агонист — вещество, которое действует на те же рецепторы, что и основной медиатор, оказывая сходный эффект. Антагонист — вещество, которое связывается с тем же рецептором, что и медиатор, но не оказывает никакого действия на следующий нейрон. Таким образом, он не дает действовать агонисту или медиатору. У него нет отрицательного действия на то, с чем он связывается. Если исходное вещество оказывает тормозящий эффект, то он будет называться обратным агонистом.

# Требования к веществу для отнесения его к классу «медиаторы»

- Вещество и его предшественники должны обнаруживаться в теле нейрона, окончаниях и везикулах (в больших концентрациях). Если это вещество, которое синтезируется локально внутри пресинаптического бутона, то оно будет синтезироваться во всех терминалях, которые есть в данном нейроне. Это вещество должно доминировать среди всех других веществ в везикулах.
- В нейроне должна быть система синтеза вещества. Мы можем измерять концентрацию ферментов, которые синтезируют этот медиатор, и эта концентрация (активность) должна прямо коррелировать с концентрацией веществ внутри синапса.





- Вещество должно выбрасываться в щель при ПД путем Ca++ зависимого экзоцитоза (комплекс SNARE). Таким образом, должен наблюдаться выраженный по сравнению с фоновым выбросом ответ на ПД.
- В щели должна быть система инактивации вещества, причем быстрой (расщепление, транспортеры).
- На постсинаптической мембране должны быть специфичные к данному медиатору рецепторы (в высокой плотности под синапсом, прикреплены к специальным рафтам, включающих в себя много холестерина и насыщенных жирных кислот; вся конструкция соединена с межклеточным матриксом), имеющие специфические блокаторы.
- Идентичность эффектов аппликации вещества на синапс и стимуляции нейрона, его содержащего (самый жесткий принцип)
- Вещество не должно проходить ГЭБ (это нужно, чтобы вещества из крови не изменяли работу мозга); аналогично, выделяемое вещество не должно выделяться в кровь, и его концентрация не должна изменяться. Поэтому стероидные гормоны, в основном, не могут быть медиаторами (исключение жирорастворимые каннабиноидные медиаторы)

Если у вещества наблюдается только часть перечисленных выше свойств, то оно называется *модулятором* или *регуляторным пептидом*. Они могут укорачивать или удлинять действие медиатора, если выбрасываются на его фоне. Регуляторные пептиды необходимы для придания специфичности каждому синапсу. Если вещество секретируется в кровь, то оно называется *нейрогормоном* (вазопрессин, окситоцин).

## Глутамат

Его содержание в мозге по сравнению с другими медиаторами составляет около 80%. Его содержит подавляющее большинство нейронов. Есть области, например, гиппокамп, в которых количество нейронов, содержащих глутамат, приближается к 100%. Глутамат можно назвать основным возбуждающим медиатором мозга. В нем нет функций, которые не были бы связаны с работой глутаматергической системы (память, сознание).

Патология, связанная с нарушением работы глутаматергической системы — эпилепсия — перевозбуждение глутаматергических нейронов. На примере этой патологии можно представить, что делает этот медиатор в мозге. Если определенные области начинают выделять слишком много глутамата, то есть появляется ядро, которое постоянно его выделяет (причины появления такого ядра до сих пор до конца не выяснены). Развитие эпилепсии начинается с ауры, в которой наблюдается повышенная концентрация внимания, особенно к деталям. Достоевский, который страдал этим заболеванием, очень подробно описывал детали в своих произведениях: одежду, мысли, детали поведения. В ауре наблюдается также высокая четкость сознания. Однако, этот





период длится недолго. Далее появляется предвестник (гудок паровоза, вспышки, мерцание), из-за которого гиперактивность не может сдерживаться, и начинается припадок, при котором наблюдается перевозбуждение моторных зон спинного мозга, который выделяет ацетилхолин на скелетные мышцы, в результате чего появляются судороги. Они могут быть генерализованными, абсансными, локальными, кратковременными. В некоторых случаях (абсансные формы) могут даже не подозревать, что у них эпилепсия. После припадка наблюдается долгий период гипоактивности, в том числе мыслительной, поскольку глутаматергические синапсы находятся в разряженном состоянии. В этот период глутамат вновь накапливается в них.

Сейчас множество случаев эпилепсии можно не допустить. Поскольку возбуждающие структуры у подростков формируются раньше, чем тормозные, то если с помощью сдерживающей фармакологической терапии, а также недопущения травм, переутомления и перевозбуждения не допустить первой вспышки, купировав ее, то человек к 20-25 годам может перестать быть эпилептиком. Если припадки уже начали происходить, то после каждого полноценного эпизода часть нейронов повреждается, и припадки становятся все более частыми и высокоамплитудными. Поэтому чем раньше такой человек получит терапию, тем больше у него шансов сохранить нормальное функционирование мозга.

Глутамат синтезируется из глюкозы в цикле Кребса. Распадается он за счет реакции декарбокисилования глутаматдекарбоксилазой. В результате он превращается в основной тормозный медиатор головного мозга — гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Глутамат может захватываться глиальными клетками и там уже превращаться в ГАМК. Таким образом, активность глиальных клеток может сильно влиять на концентрацию глутамата в мозге и, соответственно, на характер мышления и другие особенности функционирования мозга, несмотря на то, что сами эти клетки не проводят ПД. Если глия плохо работает, то может наблюдаться перевозбуждение, а если она работает хорошо, то она забирает глутамат и, превращая его в ГАМК, отдает тормозным нейронам. Она поддерживает баланс между возбуждением и торможением. Возможно, проблемы с глиальными клетками могут являться причиной эпилепсии.

Агонист глутамата — это *каинат* («вещество правды»). Под его воздействием перевозбуждается глутаматергическая система, человек начинает говорить в предсудорожном состоянии, и повышается вероятность проговориться о том, что его сильно беспокоит. Опытные разведчики, что в такой ситуации нужно говорить о том, что видишь, топя правду в неспецифической информации. Другой агонист — *домоевая кислота*. Диатомовые водоросли могут начать накапливать домоевую кислоту. Их едят беспозвоночные, которых, в свою очередь, едят птицы. Поскольку домоевая кислота

#### Рисунок 7.3 NMDA-рецептор

достаточно устойчивая, птицы становятся гипервозбудимыми и агрессивными. Еще





один важный агонист глутамата — *кетамин*. Его изобретение было большим прогрессом, поскольку он отключает сознание. Однако, с ним нужно быть осторожным. На чистом кетамине наркоз не осуществляют, поскольку он практически не оказывает обезболивания. У человека сохраняются все вегетативные компоненты боли, память. Во всем мире, кроме нашего государства, его применяют для проведения операций на животных (комплексный наркоз). Для животных это относительно безопасный наркоз.

Разберем, какие есть рецепторы к глутамату.

#### 1. N-метил-D-аспартатный рецептор (NMDA)

Состоит из четырех субъединиц. В центре он имеет достаточно широкую пору, через которую могут иди катионы (натрий, калий, кальций). Данный тип каналов имеет достаточно высокий порог активации, то есть нужно достаточно сильно деполяризовать мембрану. К тому же, в покое он заткнут магниевой заглушкой. Эта заглушка уходит только при стойкой деполяризации (при длинной, высокоамплитудной волне деполяризации). У данного канала есть много центров фосфорилирования, которые могут его открывать при помощи внутриклеточных каскадов. Кроме сайтов для самого глутамата, у него много сайтов, которые модулируют его активность, в частности рН-чувствительный сайт, полиаминный, глициновый, потенциалчувствительный.

За счет такой сложности NMDA-рецептор обладает высокой пластичностью — способностью менять свои свойства при изменении условий в синаптической среде. Эту пластичность удобно демонстрировать на улитке аплизии, которая не имеет панциря. Ее фиксируют на шарике, который крутится в воде. Суть эксперимента состояла в том, что, если коснуться пинцетом сифона, которым дышит улитка, сенсорный нейрон будет чувствовать раздражение, и моносинаптический рефлекс будет втягивать жабры улитки — это оборонительный рефлекс. Если параллельно включать лампочку или другой нейтральный стимул, то включится центральный нейрон ганглия, который будет включать соответствующее поведение. Важно то, что если это делать синхронно, как в павловском рефлексе, то через определенное время просто включение будет вызывать втягивание жабр также, как и прикосновение к сифону. Вырабатывается условный рефлекс. Аплизия в данном случае удобна, поскольку у нее мало ганглиев и нейронов, все они картированы по медиаторам и морфологии. По кальциевым сенсорам под микроскопом можно смотреть, как идет деполяризация, распространение волны возбуждения, где какой медиатор выделяется.

Мы смотрим, как меняется возбудимость вставочного нейрона. На этом нейроне оканчиваются безусловный и условный раздражитель. Когда работает только один вход, второй — молчит, так как его возбудимость недостаточна. Если они начинают работать вместе, то открываются NMDA-заглушки из магния. К небольшой деполяризации добавляется большая деполяризация за счет натриевого и кальциевого тока. Волна возбуждения большая, и далее уже только возбуждение входа за счет условного





раздражителя будет давать такую же реакцию, как и на возбуждение входа от безусловного раздражителя. Произошло обучение, сформировалась кратковременная память. Если эта схема будет долго молчать, то заглушки вернутся, и реакция на условный сигнал исчезнет.

Однако, кальций — это посредник, который будет активировать различные процессы. В частности, он может запускать набор посредников, например, кальмодулин, которые могут посылать команды даже в ядро. Сейчас показано, что сигнал в ядро даже не обязателен, поскольку в окончании есть свои кальций-зависимые протеинкиназы, которые открывают сайты считывания белка с РНК, рибосомы присоединяются, и начинают синтезироваться белки синаптического бутона. За счет этого бутон начинает разрастаться. То есть происходит не просто увеличение передачи сигнала, но и увеличение количества рецепторов, везикул с медиатором. Это разрастание происходит очень быстро. За 15 минут с нуля может сформироваться новый синапс.

#### 2. АМРА-рецепторы

Это натриевый канал, который поход на никотиновый ацх-рецептор. Состоит из 5 субъединиц.

3. Неканальные рецепторы (разобраны не будут)

# Тормозные синапсы

Итак, мы видим, что очень многое зависит от рецепторов. Нельзя говорить о том, какой медиатор возбуждающий, а какой — тормозный. Это будет всецело зависеть от того, какие рецепторы будут сидеть на постсинаптической мембране. На нейронах может находиться большое количество тормозных синапсов (до 30% на одной клетке). Эти синапсы довольно мелкие, имеют меньшую площадь синаптического контакта. Но если расположить такой синапс на дендрите в районе перехода его в сому, то он будет хорошо блокировать возбуждение. Поэтому необязательно иметь много больших тормозных синапсов, чтобы эффективно вытормаживать возбуждение.

Как уже говорилось, торможение было открыто Сеченовым. Это локальный процесс, который сам по себе может не вызывать гиперполяризацию или обширное торможение. Его задача — блокировать другое возбуждение, то есть локально не давать проводиться возбуждающему импульсу. Это означает, что есть достаточно много мелких синапсов, которые блокируют проведение возбуждения.

## Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

ГАМК – это самый распространенный тормозный медиатор. Основные запасы (ядра) находятся, как и у глутамата, находятся в коре. Его также много в промежуточном мозге, в мозжечке, в спинном мозге. Часто ГАМКергические нейроны лежат





параллельно глутаматергическим нейронам. Это важно, поскольку глутаматергических нейронов, как уже говорилось выше, глия получает глутамат, превращает его в ГАМК, и передает ее в ГАМКергические нейроны. ГАМК используется ими для торможения глутаматергических нейронов (основная роль). Реципрокное мышц-антагонистов осуществляется ГАМК-нейронами. торможение именно Инактивация ГАМК – это, в основном, обратный захват совместно с натрием и хлором через транспортеры.

ГАМКергических нейронов также много в обонятельной луковице. По-видимому, это нужно для тонкого различения сходных запахов (латеральное торможение). Кроме контрастирования информации, эти нейроны играют важную роль в общем снижении тонуса мозга. А именно, они необходимы для того, чтобы мы могли спокойно засыпать, чтобы у нас не было эпилепсии, и чтобы мы могли успокоиться. Один из предположительных механизмов эпилепсии — неспособность ГАМКергических нейронов сдерживать избыточную мыслительную активность глутаматергической системы.

Роль этих нейронов используется для фармакологических субстанций. Очень много седативных, снотворных и транквилизаторов — агонисты ГАМК-рецепторов. Их блокаторы — достаточно жесткие судорожные вещества, которые вызывают сбой работы мозга. Пенициллин и некоторые другие антибиотики имеют некоторую перекрестную активность и блокируют ГАМК-рецепторы. Поэтому курсовой прием антибиотиков очень часто сопровождается приступами тревоги.

#### Рецепторы к ГАМК:

#### 1. ГАМК-А рецепторы

Похожи на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Состоит из 5 субъединиц. В центре находится канал, через который проходит хлор. Природа, найдя удачную структуру канала, меняет лишь его регуляторные домены, получая разные виды рецепторов. Скорее всего, это нужно для того, чтобы сайты крепления к наружной и внутренней среде оставались универсальными. Существует множество регуляторных веществ для данных каналов. В первую очередь, это барбитураты – снотворные, которые открывают канал, а также стероидные препараты, которые также оказывают седативное действие. Это этанол, который увеличивает время открытия этого хлорного канала, чем вызывает транквилизирующее действие — уменьшение тревожности, сонливость. Этот эффект сильно зависит от полиморфизма рецепторов, означающего, что у каждого из нас немного разный субъединичный состав этих каналов.

Антагонист рецептора — пикротоксин — вещество, затыкающее этот рецептор. Есть целый набор лабораторных веществ, которые нужны для изучения эпилепсии, и их введение (например, пентилентетразола) у крысы вызывает в течение 20 минут судороги,





подобные эпилептическим. Это доказывает, что без ГАМК наблюдается эпилептический припадок. Глутамат, который мы потребляем с пищей, не будет проходить в мозг, если только не растворить мембраны мозга, например, этанолом. При воздействии этанола глутамат может начать проходить через ГЭБ и действовать подобно конвульсанту.

Если заблокировать ГАМК-рецептор, то скорее всего, мы заснем. А если нужно просто уменьшить тревожность, требуются *бензодиазепины* (феназепам, теазепам). Они приходят к каналу, но напрямую не действуют на него. Они не дают прийти к нему веществам, которые называются *эндозепинами*, которые вызывают панические атаки. Бензодиазепины блокируют связывание эндозепинов со своими сайтами, и не дают этим эндогенным соединениям закрывать хлорные каналы. Вообще, эндозепины нужны для того, чтобы время умиротворения у животных сменялось временем внимания к окружающей среде. Бензодиазепины удлиняют эти периоды умиротворения, и внешние факторы перестают иметь тревожащий оттенок. Это помогает человеку на первых этапах психотерапии.

#### 2. ГАМК-Б рецепторы

Не канальные, имеют отличное от ГАМК-А рецепторов строение

#### Глицин

В мозг глицин попадает только при синтезе из Ац-КоА. При попадании с пищей или в таблетках он действует на сосуды, увеличивает выживаемость нейронов при гипоксии. Агонисты глициновых рецепторов – таурин, бета-аланин и др.

 $\Gamma$ лицина в коре почти нет, только в древних структурах. В основном, он находится в спинном мозге, мосту, мозжечке (в стволе мозга), в отличие от  $\Gamma$ AMK, который находится практически во всех частях  $\Gamma$ M.

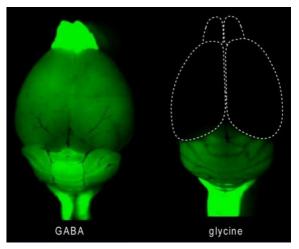


Рисунок 7.4 Местонахождение ГАМК (слева) и глицина (справа) в головном мозге крысы





#### ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

ЛОВАТЬ МАКСИМ ЛЬВОВИЧ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU

Таким образом, можно сказать, что глицин отвечает за активность периферических спинномозговых рефлексов. Основное действие глицина — регуляция рефлекторной деятельности. Он участвует в возвратном и других видах рефлекторного торможения в спинном мозге. Там он действует как тормозный медиатор. Кроме того, на глутаматных рецепторах есть глициновый регуляторный сайт.

Если ввести антагонист (блокатор) глицина – *стрихнин*, то мы получим судороги за счет гиперактивации периферических спинномозговых рефлексов. Стрихнин – один из классических ядов, в 1,5 раза токсичнее цианида. Судороги опасны тем, что блокируются (спазмируются) дыхательные движения и есть опасность задохнуться. Похожий эффект оказывает анаэробная столбнячная палочка, живущая в почве и выделяющая столбнячный токсин. Он блокирует выброс глицина из синапса. Постепенно накапливаясь, этот токсин сначала поражает мелкие мышцы (это, в первую очередь, проявляется на жевательных мышцах), а дальше захватываются дыхательные мышцы, и в судорогах животное погибает. Прививки от столбняка делают, поскольку если палочка уже размножилась, то очень сложно убить ее с помощью иммунной системы. Поэтому нужно заранее вырабатывать против нее антитела. На самом деле, риск подцепить столбнячную палочку очень невелик, особенно если рану держать в открытом состоянии. В таком виде в ней не могут размножаться анаэробы. Вообще, токсичных анаэробов в десятки раз больше, чем аэробов.





# Лекция 8.

#### Ацетилхолин

Мы уже рассматривали данный медиатор в рамках нервно-мышечной передачи. Однако, изрядное его количество содержится в ГМ. Он более распространен в основании конечного мозга и в стволе мозга. Однако, нужно понимать, что ядра, которые находятся там, могут быть маленькими, а аксоны — длинными и ветвистыми. Аксоны проникают во все отделы коры. Важно при изучении медиаторов смотреть, где синтезируется медиатор (там он вообще может не обладать никакой функцией) и где выбрасывается. Эти области могут быть сильно удалены друг от друга.

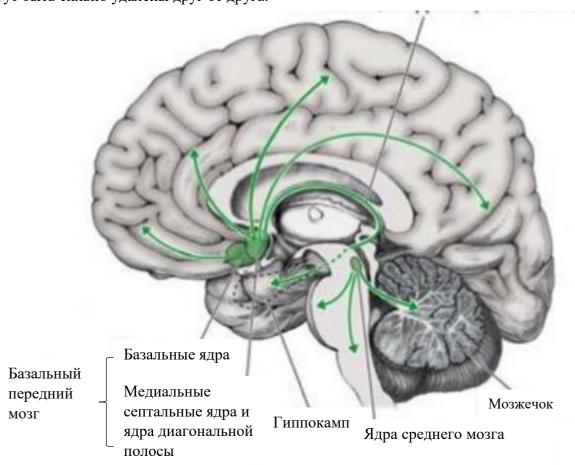


Рисунок 8.1 Ацетилхолинергическая система в головном мозге

Ацх производится из Ац-КоА и холина с помощью ацетилхолинтрансферазы и метаболизируется с помощью холинэстеразы до холина и ацетата. Выброс ацетилхолина достаточно широкий. Поэтому, когда с возрастом разрушаются холинергические нейроны, вследствие чего развивается старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера и др. Если говорить о периферическом ацх, то мы знаем, что он приводит в движение наши





мышцы, и аутоиммунный процесс, когда по какой-либо причине наши иммунные клетки начинают атаковать синапсы нервно-мышечной передачи, способствует развитию миастении Гравис. При этом сознание сохраняется в неизменном виде. Данная болезнь развивается достаточно медленно.

Если говорить о рецепторах, то никотиновые рецепторы – это каналы. Причем Н1 – это мышечные рецепторы, а Н2 (похожи на Н1) – нейронные. Эти рецепторы блокируются Д-тубокурарином (используется индейцами). Военные яды (зарин, заман, табун) – имитируют Д-тубокурарин, более устойчивы.

Существует также большая группа метаботропных рецепторов — М-холинорецепторы. Самые известные М-холинорецепторы — это М2-рецепторы, которые через Gi-метаботропный каскад приводят к замедлению метаболизма и открытию калиевых каналов. Существует также целая группа рецепторов (М1, М5), которая действует на инозитол-3-фосфатный путь и могут оказывать как возбуждающее, так и тормозное действие в разных структурах.

### Метаботропные синапсы

Рецепторы данных синапсов не представляют из себя каналы. Они действуют через изменение метаболизма. Сам рецептор — это интегральный белок, который торчит как наружу, так и внутрь. При связывании с медиатором он меняет свою конформацию и запускает каскад реакций внутри клетки, которые в итоге могут менять ее возбудимость. По способу изменения метаболизма метаботропные рецепторы можно разделить на две основные группы:

#### 1. Собственная тирозинкиназная активность

Это самый древний тип рецепторов, классических медиаторов для данного типа рецепторов на данный момент не обнаружено (ростовые факторы, факторы воспаления, межклеточного взаимодействия). Суть явления в том, что эти рецепторы обычно димеризуются при связывании с медиатором, и по остаткам тирозина происходит сшивание этих рецепторов, и далее приобретается тирозинкиназная активность, которая запускает каскад реакций.

#### 2. Через G-белок:

Это более классический и распространенный способ. Рецептор внутри клетки соединен со специальным G-белком, который, активируясь, запускает каскад реакций. Данный рецептор очень консервативен. Это белок, который 7 раз пронзает мембрану. Между пятым и шестым доменами находится сайт связывания с G-белком и достаточное количество сайтов фосфорилирования, то есть пришивания фосфора изнутри. Если мы дальше будем классифицировать такой G-белок-опосредованный рецепторный каскад, то мы можем разделить его еще на группы:





- 1. Через цАМФ-опосредованный каскад (растворимое активное действующее вещество цАМФ (циклический аденозин-монофосфат). Через Gs-каскад происходит активация синтеза цАМФ, через Gi-каскад тормоз синтеза цАМФ.
- 2. Активные вещества фосфолипиды, которые будут называться Gq, и основное действующее вещество будет фосфолипаза C.

Почему нельзя везде использовать быстрый канальный тип синаптической передачи? Ведь им не требуется множество ферментов, у них хорошая и быстрая регуляция. Представим, что у нас мало медиатора, а эффект нужно сделать такой, чтобы вся клетка перепрограммировалась. Канальным способом это практически невозможно реализовать. На каждом этапе метаботропного пути (рецептор с G-белком, цАМФ, ферменты, которые лежат далее) происходит практически 10-кратное усиление сигнала (увеличение количества активных молекул). То есть одной молекулой мы можем запустить целый каскад. Если для медиаторов ГМ не столь очевидна необходимость иметь такой множащий каскад, то в случае с гормонами это абсолютно необходимо. Надпочечникам необходимо было бы выделить огромное количество (десятки грамм) адреналина, чтобы все клетки, на которых есть адренорецепторы, могли активироваться через канальные рецепторы. В реальности гормоны выделяются и действуют в очень небольших количествах.

# Передача сигнала через Gs-белок

Суть процесса в том, что выделяется, например, норадреналин в синаптическую щель, меняется конформация рецептора, и G-белок, привязанный изнутри к этому рецептору, разваливается на две части — альфа- и бета-гамма-субъединицу. G-белок имеет такое название, поскольку он связан с ГТФ в активном состоянии. ГТФ, расщепляясь, дает белку энергию для связывания с аценилатциклазой. Это мембрансвязный белок, который синтезирует цАМФ из АТФ. цАМФ распространяется по цитоплазме и оказывает различные эффекты. В частности, он открывает Са++ каналы. Когда энергия связи ГТФ расходуется, и он превращается в ГДФ, теряется сродство альфа-субъединицы с аденилатциклазой, появляется сродство к бета-гамма-субъединице, и G-белок садится обратно на рецептор. Таким образом, прекращается его действие. Конечно, если на рецепторе все еще сидит НА, то дальше каскад может повториться. Таким образом, действие будет продолжаться, пока НА не уйдет от рецептора.





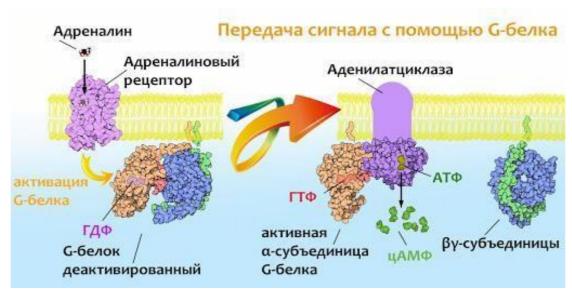


Рисунок 8.2 Аденилатциклазный сигнальный каскад

Бета-гамма-субъединица, которая, как казалось на первый взгляд, пассивно плавает в цитоплазме, может напрямую связываться с рядом каналов (например, кальциевыми). В ряде случаев, если это тормозный каскад, она может связываться с калиевым каналом и открывать его, гиперполяризуя мембрану и вызывая торможение у данной клетки. Поскольку G-белок-ассоциированные процессы очень древние, они известны уже у бактерий и простейших. Многие организмы пользуются этими каскадами для синтеза ядов. Например, заболевания холера и дифтерия связаны с нарушением работы G-белка. Холерный токсин вибрионов, связываясь с альфа-субъединицей G-белка, сохраняет ее в активном состоянии. Она все время делает цАМФ, стимулирует стенку кишечника (усиливается как секреция, так и моторика), что вызывает холерный понос. Дифтерия связывает в комплекс субъединицы G-белка, не давая ему развалиться. Но это происходит в каскадах, связанных с тормозными Gi-белками, поэтому торможение секреции и моторики мышц зева, гортани и трахеи не происходит. Происходит спазм мышц гортани и увеличение секреции. Таким образом, смерть может наступить из-за непроходимости дыхательных путей.

# Фосфолипазный путь

Этот каскад принципиально не отличается по рецепторной части от инозитолтрифосфатного пути. То же самое касается части, связанной с G-белком (здесь это Gq-белок). Он также разваливается на альфа- и бета-гамма субъединицу. Альфа-субъединица точно так же меняет ГДФ на ГТФ, однако, далее идут другие события. Альфа-субъединица активирует другой фермент: фосфолипазу С (также ассоциирована с мембраной). Она расщепляет фосфатидилинозитол (PIP2) до инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG).





- IP3 водорастворимый, он может, в частности, активировать белки на ЭПР, фосфорилировать ряд белков в цитоплазме.
- DAG жирорастворимый, он начинает активировать мембрансвязные белки, в частности, протеинкиназу С.

Протеинкиназа С может активировать белки, находящиеся в мембране или в примембранных областях. Получается, что метаболический каскад разделяется на две части: на цитозольную и на мембранную. Причем в ряде случаев они могут быть противоположными. То есть активируются внутриклеточные кальциевые токи и снижается чувствительность каких-либо мембранных рецепторов.

Таким образом, например, может достигаться возможность однократности действия сигнала. То есть клетка получила какой-то важный сигнал, запустила работу чего-либо, и потеряла чувствительность ко вторичной стимуляции таким же стимулом.

# Тирозинкиназный путь

- 1. Активация рецепторов (часто это связано с образованием димеров)
- 2. Рецептор фосфорилирует белки JAK или RAS по тирозиновым остаткам
- 3. Сигнальный каскад киназ (MAP или STAT) движется в ядро
- 4. Транскрипция генов, клеточный ответ

Часто в ходе этого пути активируется большое число участников, и последний из этих участников движется в ядро, меняя транскрипцию генов и синтез белков или регуляторных сайтов на ДНК. Данный путь недостаточно быстр, чтобы использоваться медиаторами. Однако, он хорошо подходит для факторов роста и гормонов.

# Вторичные посредники

Первичные посредники — медиаторы, которые передают сигнал между клетками. Вторичные же посредники — это те посредники, которые передают сигнал от мембраны внутрь клетки. Поэтому они все должны быть растворимы, подвижны и должны иметь короткое время жизни. В первую очередь, вторичный посредник — это Ca++. Кальций — это универсальный активатор. Как мембранные, так и цитоплазматические процессы всецело подчиняются этому иону. Другой вышеупомянутый вторичный посредник — это цАМФ. Также это IP3, DAG и ряд недавно исследованных веществ — NO,  $H_2S$ , CO.

Сходство вторичных посредников заключается в том, что все они доставляют сигнал в цитоплазму и в ядро. Их концентрация должна поддерживаться в клетке на определенном (достаточно высоком) уровне. Без них она снижает свой метаболизм, впадает в некий анабиоз.





# Дофамин

Это один из самых известных и распространенных медиаторов ГМ. Это медиатор моторной радости, удовольствия, различных зависимостей. Данный медиатор синтезируется из незаменимой аминокислоты тирозина (Туг), содержащейся, с основном, в животных белках. Недостаток тирозина часто ведет к расстройству эмоциональной сферы. Известно, что многие маньяки являются вегетарианцами. Из тирозина сначала производится ДОФА, а затем ферментом тирозингидроксилазой – дофамин.

Дофаминовых нейронов в ГМ немного, они залегают в довольно узкой области в стволе мозга. Там есть 3-4 группы нейронов (ядра), которые имеют разнообразные функции. У нас есть черная субстанция, из нейронов которой аксоны идут в хвостатое ядро (часть базальных ядер). В мозге всего десятки тысяч дофаминергических нейронов. Этот нигро-стриатный путь ответственен за контроль произвольных движений. Если мы хотим что-либо сделать, этому будет предшествовать некое моторное побуждение. Оно как раз осуществляется нигро-стриатной дофаминовой системой. «Прыжки от радости» – это результат активации данной системы.

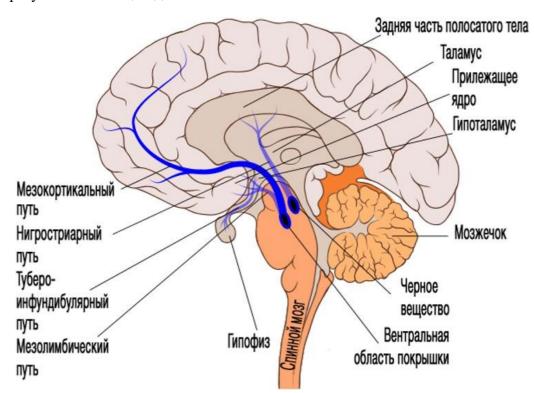


Рисунок 8.3 Дофаминергическая система в головном мозге

Рядом расположено другое ядро – вентральная покрышка. Оно дает аксоны в кору больших полушарий, по большей части – в лимбическую систему (височная и нижняя части коры), связанную с эмоциями и памятью. Как нигро-стриатная система побуждает





нас к физическому движению, эта система побуждает нас к психическому движению. То есть она обеспечивает эмоциональную радость, предвкушение счастья, достижения, воодушевление, волю. Дофаминовые наркотики используются как раз для имитации активации этой дофаминовой системы. Есть еще гипоталамическая группа ядер, которая управляет секрецией гормонов (пролактин), которые важны для регуляции кормления, оплодотворения и др. Этот тот же дофамин, но с «другим лицом».

Таким образом, воздействуя на дофаминовую систему, очень сложно попасть только в определенную ее часть и не затронуть другие. Именно поэтому такое воздействие может привести ко многим проблемам, в частности, к бесплодию. Важно то, что рецепторы (в частности, относящиеся к дофаминовой системе) в ГМ могут быть очень разными:

- Д1 (основной) и Д5 обеспечивают возбуждение через увеличение концентрации цАМФ (Gs-белки)
- Д2 (пресинаптический), Д3, Д4 блокируют передачу сигнала через тормозный аденилатциклазный каскад (Gi)

Такое разнообразие еще больше увеличивает сложность наблюдаемой картины. В частности, известно, что шизофрения тесно связана с дисфункцией дофаминовой системы, хоть полной ясности с ее возникновением и тем более с лечением до сих пор нет.

Более простая ситуация – с дефицитом дофаминовой системы. В первую очередь, когда выгорают дофаминовые нейроны нигро-стриатной части, мы наблюдаем болезнь Паркинсона. Если на больного человека будет падать кирпич, то он сможет увернуться, поскольку это будет ответной реакцией на внешний стимул. Однако, больной паркинсонизмом не сможет начать движение. Если же он сможет его начать, то он будет плохо его контролировать и корректировать в процессе выполнения. Отсюда у паркинсоников сгорбленная поза тела, размашистые движения, дрожание, «поза просителя» с подрагивающей рукой. Все это является следствием дефицита и смерти небольшой группы нейронов черной субстанции. Причем первые симптомы паркинсонизма проявляются тогда, когда около 70% нейронов уже умерло, и лечить практически ничего не остается. Паркинсоников на данный момент только поддерживают введением предшественника дофамина - L-ДОФА. К тому же, при данной болезни вымирают нейроны другой системы, эти люди страдают тяжелыми депрессиями, нежеланием что-либо делать, агидонией (подавленностью). В итоге, паркинсонизм заканчивается летальным исходом. Сейчас заметили, что первыми страдают произвольные микродвижения глаз (саккады). Они становятся разбивчатыми и менее точными. Дофамина также много в обонятельной луковице, и обонятельные нейроны содержат дофамин. Поэтому другим ранним симптомом болезни Паркинсона является потеря обоняния. Чем раньше заболевание будет диагностировано, тем дольше





можно будет поддерживать человека в нормальном состоянии. Однако, если давать даже чистый дофамин в эти области, то это тоже может иметь плохие последствия. Он расщепляется ферментом моноаминоксидазой (МАО) с выработкой перекиси водорода. Если ввести его слишком много, то клетка умрет от «прожигания». Видимо, в этом заключается причина того, что оставшиеся нейроны начинают умирать с возрастающей скоростью, пытаясь скомпенсировать недостаток дофамина с помощью его избыточного синтеза.

На данный момент паркинсонизм — болезнь, к лечению которой не найдено практически никаких подходов. Некоторым больным пытались подсаживать дофаминовые клетки в область черной субстанции, однако, они не превращались в полноценные клетки. Интересно, что благодаря генной инженерии выводили дрозофил, у которых вся нервная система развивалась по дофаминовому профилю (все нейроны становились дофаминовыми). Такие мушки не рождались, но из их личинок брали дофаминовые клетки и подсаживали в мозг мышам, что оказалось вполне удачным. Даже несколько человек получили такую терапию. Однако, такое лечение было не очень долгим. Клетки лишь какое-то время продуцировали дофамин, не становясь полноценными нейронами.

Таким образом, расстройство дофаминовой системы лишает человека либо моторных, либо психических побуждений. Если же мы введем какой-либо агонист дофамина (например, бромкриптин, источником которого является покрытая спорыньей пшеница), то может возникнуть так называемый огонь святого Антония – галлюцинации, судороги и др.

Следует сказать, что дофамин и серотонин в достаточном количестве присутствуют на периферии. Дофамин участвует, например, в рецепции давления, в частности — кровяного. Он является фактором передачи сигнала воспаления клеткам, участвует в регуляции синтеза некоторых гормонов (тот же бромкриптин в малых дозах тормозит синтез пролактина — гормона кормления, помогая женщинам забеременеть). Серотониновые же агонисты оказывают мощнейшее провоспалительное действие, вызывают мигрень, незаживающие язвы. То есть таблетки могут действовать и на периферии, не доходя до мозга, и всегда есть шлейф периферических эффектов от таких воздействий.

# Норадреналин

Норадреналин (НА) – вещество, которое синтезируется из дофамина, а значит – из тирозина. Он синтезируется в очень маленькой области – всего в около тысячи нейронов, находящихся в стволе мозга в голубом пятне в районе четверохолмия. Норадреналин не следует путать с гормоном надпочечников адреналином, который синтезируется отдельно и не попадает в мозг.





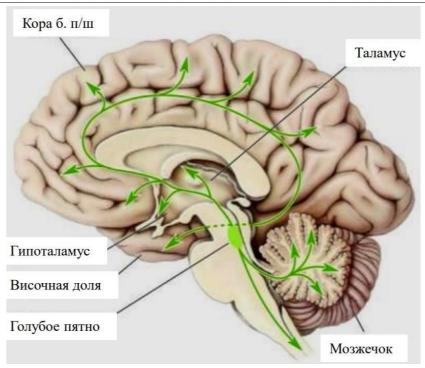


Рисунок 8.4 Норадренергическая система в головном мозге

Переоценить роль норадреналиновых нейронов в функционировании человеческого организма трудно. Оказывается, что эта система поддерживает активное бодрствование и реакции на стрессоры. ГМ благодаря НА при стрессе начинает работать лучше и быстрее, а значит, на фоне НА лучше идет обучение, чувство боли снижается (это одна из систем периферического обезболивания), уходит сон, появляется внимание и положительные агрессивно окрашенные эмоции. Игромания на данный момент включена в список заболеваний сродни кокаиновой зависимости, которая зацепляет дофамин и другие медиаторы. Эта зависимость связана как раз с работой НА системы.

Основное расстройство НА системы — это маниакально-депрессивный психоз. Он характеризуется тем, что фаза мании у человека сменяется апатией и депрессией. Многие известные люди страдали данным заболеванием. Известно, что маниакальная фаза часто развивается весной и осенью, а депрессивная — зимой и летом. То есть возможно сезонное течение данной болезни. Лекарств, созданных на базе агонистов и антагонистов НА, великое множество. В первую очередь, это связано с тем, что рецепторов много на периферии.

Рецепторы к НА подразделяются на:

- Альфа-1: ИФ3-путь, агонист: нафтизин (сужает сосуды в носу, лекарство от насморка), блокатор: празозин (расширяет сосуды) и др.
- Альфа-2: тормозные, часто пресинаптические, работают через Gi-белок, агонист: клонидин (лекарство от гипертонии снижает артериальное давление, при





смешивании с алкоголем он начинает проникать в мозг, вызывая мгновенное торможение и вызывая сон; блокатор: йохимбин (виагра).

• Бета-1, бета-2: активирующие, работают через Gs-белок, агонист: изопротеренол, блокатор: пропанолол (антигипертонический препарат)

Все основные вещества, которые применяются для воздействия на НА систему, не проникают в мозг и регулируют определенные функции, связанные с регуляцией тонуса сосудов тех или иных органов. Фармакологи работают над тем, чтобы используемые вещества не проникали в мозг.

# Психостимуляторы

Вещества, называемые *психостимуляторами*, увеличивают концентрацию катехоламинов в синапсах. Самый классический психостимулятор — это амфетамин. Он был синтезирован в конце XIX века. Изначально было показано, что у него хорошее противоастматическое действие. Он давно выделялся из растения эфедры. Далее он химически восстанавливался до метамфетамина и использовался как периферическое лекарство. Однако, в 30-х годах было выяснено, что он обладает стимулирующим психотропным действием.

Во время войны метамфетамином «кормили» летчиков. После выброса в синаптическую щель медиатор должен захватиться обратно транспортером. А дальше еще одним транспортером он должен закачаться обратно в везикулу. Метамфетамин разворачивает транспортер и заставляет его выкачивать дофамин и НА обратно в синаптическую щель. Этот транспортер довольно универсальный: он есть и в дофаминовых, и в НА нейронах. В итоге мы имеем мощнейшую активацию НА системы, которая через каскад реакций вызывает мощный выброс глутамата в коре больших полушарий – растормаживание (прекращение торможения). Соответственно, резко повышается продуктивность мышления, появляется бодрость, мощная мотивация, бессонница, сконцентрированность внимания, здоровая агрессия и т.д. Это позволяло летчикам гораздо лучше и продуктивнее работать. Считалось, что никаких особых побочных эффектов от амфетамина нет, поэтому, например, в 1962 году в США производилось около 80 тонн солей амфетамина, и в около 3% выписываемых врачами рецептах был амфетамин. Позже выяснилось, что последствия приема амфетамина очень тяжелые. От однократного и до недельного приема развивается депрессия, апатия и расстройство внутренних органов, поскольку на них тоже есть транспортеры. Зависимость от амфетамина вызывает истощение системы активации, и человек становится еще более апатичным и депрессивным. Поскольку при гиперактивации дофаминовой системы происходит выжигание и смерть дофаминергических нейронов, то процесс становится необратимым. Множество суицидов, убийств и других инцидентов произошло из-за массовой раскачки этой системы среди населения.





# Йохимбин

Изначально йохимбин разрабатывался как средство против гипертонии. Он был известен как блокатор альфа-адренорецепторов. Однако, он также обладал сродством к тормозным дофаминовым рецепторам. Этот препарат действительно снижал давление, причем большее действие он оказывал на жировые клетки: в норме адренорецетпоры стимулируют запасание жира жировыми клетками, а йохимбин тормозит этот процесс (используется спортсменами).

Оказалось, что в норме НА через альфа-1-адренорецетпоры спиральных сосудов пениса вызывает сокращение спиральных мышц пениса и, соответственно, снижает его кровенаполнение. То есть сокращаются мышцы, которые приносят кровь в пещеристые тела пениса. Поэтому стресс снижает эректильную функцию, а действие парасимпатической системы (ацетилхолин) увеличивает ее. Блокирование альфа-1-адренорецепторов снимает тонус спиральных мышц, кровь устремляется в пещеристые тела. На выходе стоят специальные валики (клапаны), благодаря которых кровь «запирается» в пенисе, в результате чего поддерживается продолжительная эрекция. Однако, важно не переборщить с ВИАгрой (йохимбином), поскольку она действует также на сердечно-сосудистую систему и у некоторых людей может вызвать даже остановку сердца.





# Лекция 9.

# Серотонин

Серотонин также является известным в мировом сообществе веществом. Его открытие ознаменовало собой начало новой эпохи, связанной с психоделиками. До сих пор вопрос о функциях серотонина в мозге не прояснен до конца.

Альберт Хофманн изучал различные вещества, влияющие на давление. В 1943 году подвергся воздействию порошка ЛСД-25 (ДЛК) и поехал домой на велосипеде. При этом Хофманн испытывал галлюцинации. Этот день до сих пор отмечается в некоторых кругах и называется он «Bicycle day». Под воздействием ЛСД восприятие мира очень сильно искажено, человек может думать, что он видит звуки или ощущает кожей цвета. Такое явление, котором путаются сигналы анализаторов различных сенсорных систем, называется синествией. При всем этом мозг находится в нормальном сознании и, несмотря на искажение картины мира, способен к нормальному мышлению. Дозы, в которых действует ЛСД-25, минимальны (10-8). Они на два порядка ниже, чем действующие дозы многих других наркотиков. Долгое время считалось, что он не имеет никаких побочных эффектов.

Современные исследования показали, что люди, которые страдают депрессией, видят немного в другом цветовом спектре и хуже различают цветовые оттенки. Флуоксетин (прозак) — это один из самых распространенных антидепрессантов, который ингибирует обратный захват серотонина, не давая ему уйти обратно в синаптическое окончание. Таким образом, он продлевает действие серотонина в синаптической щели. Серотонин в нормальном мозге участвует в контрастировании восприятия. То есть он влияет на соотношение шум/сигнал и поддерживает ту информацию, которая находится в фокусе внимания. Кроме того, он также контрастирует эмоциональное восприятие. Также серотонин участвует в регуляции цикла сон-бодрствование, циркадных и сезонных ритмов, в терморегуляции. У депрессивных людей часто бывают проблемы с перечисленными аспектами жизнедеятельности, которые подчиняются регуляции серотонином.

Эффект серотонина и его агонистов не всегда заключается в снижении тревожности. Прозак до сих пор по необъясненным причинам не работает при однократном введении. Только через неделю приема наблюдается выраженный антидепрессивный эффект, который, однако, проявляется не у всех пациентов. У ЛСД также не всегда наблюдается положительный эффект. При его приеме довольно высок шанс получения так называемого bad trip, при котором человек испытывает плохие галлюцинации, ощущает страх и тревожность. Этот эффект может длится на протяжении нескольких часов. Это, скорее всего, является следствием контрастирования тех мыслей и чувств, которые в момент приема испытывал человек.





Тела нейронов, вырабатывающих серотонин, находятся в стволе мозга. В основном, это ядра шва. Они регулируют деятельность стволовых рефлексов и подпитывают вышележащие отделы коры, фильтруя нужную или ненужную информацию.

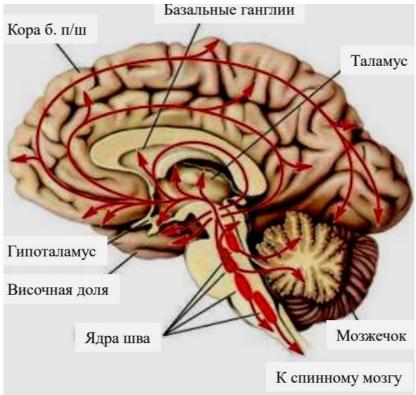


Рисунок 9.1 Серотониненергическая система в головном мозге

Рецепторы к серотонину бывают следующими:

- 5НТ1: тормозные, действуют через Gi-белок
- 5HT2: активирующие, действуют через ИФ3-путь (вещества, которые специфически на них действуют агонисты: экстази, WSD)
- 5НТ3 (самые известные): возбуждающие, катионный канал
- 5HT4-7: возбуждающие, действуют через Gs-белок

У крысы под влиянием экстази проявляется феномен, называемый wet dog shaking (вздрагивание или подергивание шкурки). У человека также наблюдаются похожие стереотипные движения. Таким образом, наблюдается инициирование гиперреакций на определенные псевдостимулы.

На периферии, за ГЭБом серотонин выполняет совершенно иную функцию. Это четко показанный тканевой медиатор воспаления и активации иммунных клеток. Мигрень вызывается воспалением сосудов, идущих в мозг, и провоцирует эксайтотоксичность и гиперактивацию тройничного нерва. Ее первопричиной, по-





видимому, является слишком большой мозговой активностью, которое вызывает перевозбуждение нейронов, которое, в свою очередь, ведет к выбросу серотонина в клетках, которые регулируют тонус сосудов, идущих в мозг. Другая версия заключается в том, что наоборот дисфункция этих клеток вызывает дальнейшее перевозбуждение нейронов. Так или иначе, серотонин является одним из основных факторов отека, воспаления, в том числе вызывающих мигрень. Синяки и иные вздутия на теле также связаны с местным повышением концентрации серотонина. Блокатор специфических серотониновых рецепторов – *ципрогептадин* – лекарство от мигрени. В ЖКТ серотонин участвует в регуляции секреции и моторики.

Таким образом, нельзя подобрать лекарство так, чтобы оно не имело периферического действия. Оно может быть даже больше выражено, чем то, которого мы хотим добиться.

Серотонин относится к биогенным аминам, и он синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана (Trp). Триптофангидроксилаза превращает триптофан в 5-гидрокси-триптофан, и далее – в 5-гидрокситриптамин, который и является серотонином. Если человек недополучает животных белков, то, скорее всего, у него будет дефицит триптофана, и он может впасть в депрессию или получить иные психические расстройства. Многие люди с пограничными расстройствами личности являлись вегетарианцами.

# Регуляция синтеза и инактивации катехоламинов

Для катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин) имеется общая система регуляции синтеза и инактивации. Они происходят из незаменимой кислоты тирозина. Дофамингидрокислаза превращает дофамин в норадреналин. Другой фермент — метилтрансфераза — превращает норадреналин в адреналин, который является гормоном. Расщепление данных веществ после выброса в синаптическую щель происходит с помощью МАО (А и Б), КОМТ.

Это очень важно для исследователей, так как если, например, мерить дофамин в надпочечниках, мы обнаружим, что там он находится в гигантских количествах, но это не значит, что он так функционирует как медиатор. В надпочечниках он просто является предшественником адреналина. Также мы можем померить НА в дофаминовых нейронах и обнаружить, что его там тоже много. Это не значит, что то, что мы видим — это результат функционирования самого НА в этом месте. Это всего лишь «эхо» от действия дофамина.

Витамин В6 необходим, в частности, для синтеза дофамина. Дефицит витаминов также может привести к различным нарушениям, в том числе, к некоторым видам депрессии. Мягкие блокаторы и модуляторы – антидепрессанты, действие которых, как





уже говорилось выше, основывается на ингибировании обратного захвата вещества из синаптической щели.

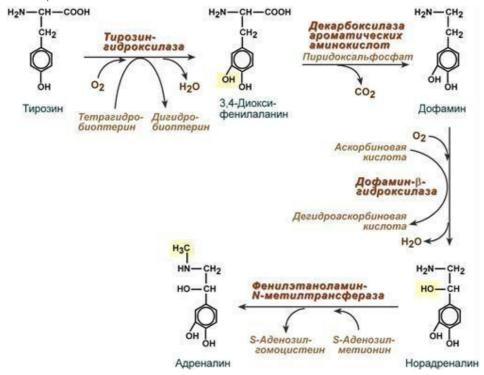


Рисунок 9.2 Схема синтеза катехоламинов

Существуют некоторые яды, например, военный яд CS2, которые в большей степени действуют на серотонин. Существовала идея, что такие вещества можно распылять с самолета во время боевых действий, чтобы они вызывали гиперактивацию различных систем медиаторов в организме противников, тем самым лишая их боеспособности. Достоверно известно, что в 80-е годы такие исследования проводились, в том числе, на приматах.

#### Гистамин

Гистамин — один из ранних медиаторов, который был открыт Дейлом. Функционирование данного вещества имеет двойственную природу. Гистамин обладает множественными эффектами, а также множественными рецепторами в разных частях тела. Это и сердечно-сосудистая система, и кожа, и дыхательная система, и мочеполовая система, и ЖКТ, и кости, и ЦНС. В мозге действует лишь небольшая доля того гистамина, который вырабатывается в теле. Основная роль гистамина — это расширение сосудов, воспаление и защита организма от проникновения бактерий, из мест повреждений покровов в кровоток.

Хронические воспаления лечатся антигистаминными препаратами, причем как локальными (мази), так и централизованными (димедрол, супрастин). Это препараты блокируют H1-гистаминовые рецепторы, но если они проникают в мозг (например, при





приеме алкоголя), то это может привести к возникновению сонного состояния при блокаде центральной части H1-рецепторов. Таким образом, можно сделать вывод, что гистамин нужен для поддержания бодрствования.

Гистамин выделяется маленьким ядром (туберомамеллярным), которое находится между сосцевидными телами промежуточного мозга. Далее он распространяется и вниз, и вверх, причем, для него очень характерен несинаптический выброс. То есть окончания нейронов не образуют синапсов, и медиатор просто растекается по межклеточному пространству, и этим через Н1-рецепторы стимулирует, повышает возбудимость многих отделов мозга. То есть он повышает и бодрствование, и мышечный тонус, и пищевое, и половое поведение. В целом, можно сказать, что он повышает общий уровень активности мозга. Поэтому антигистаминные препараты следует принимать с большой осторожностью.

Говоря о периферических функциях, следует отметить, что возбуждающие Н2рецепторы возбуждают выброс соляной кислоты в желудке. Блокаторы этих рецепторов, например, циметидин, снизили в десятки раз количество операций по удалению части желудка из-за язвы желудка. Курс циметидина и различных блокаторов протонных помп дают хороший эффект при лечении язвы. Другие рецепторы:

- Н3 это пресинаптические тормозные рецепторы.
- Н4-рецепторы находятся на белых кровяных тельцах, фактор выброса медиаторов воспаления

# Пептидные медиаторы и ноцицепция

Пептидных медиаторов на данный момент известно сотни, по спектру действия они классифицированы в более, чем 10 групп. В целом, работа различных пептидных медиаторов схожа. Это некое действие через метаботропные рецепторы. Все они выполняют модуляторную функцию даже чаще, чем медиаторную. То есть они увеличивают или уменьшают время действия основных медиаторов, рассмотренных выше. Однако, есть исключение.

Все пептидные медиаторы достаточно короткие и имеют всего 5-15 аминокислотных остатков. Самый первый открытый пептидных медиатор — это субстанция Р (SP — substancia pancreas). Изначально он открыт в гладких мышцах кишечника и поджелудочной железы. Он вызывал сокращение этих мышц и секрецию. Гораздо позже выяснилось, что это вещество также есть в головном и спинном мозге. Это наводит на мысли о том, что поиск факторов секреции кишечника и тонуса ЖКТ может много чего рассказать о том, какие еще неоткрытые медиаторы есть в мозге. Забегая вперед, отметим, что все классические вещества, которые известны как регуляторы тонуса или секреции кишечника, рано или поздно были открыты как нейромедиаторы головного мозга. Функция пептидных медиаторов — деление и





движение клеток, рост синапсов, перепрограммирование вплоть до частичной смены синтезируемых медиаторов.

Сначала пептидные медиаторы были открыты в ганглиях кишечника (в 60х-70х годах). Только сейчас такие же вещества начинают открываться в головном мозге. В этом смысле кишечные ганглии являются очень богатым для исследователей объектом. Они простые, легко выделяются и с ними удобно работать, в отличие от мозга.

Субстанция Р состоит из 11 аминокислотных остатков. Чтобы рассмотреть его функцию, разберем, что будет происходить, если мы уколем палец. Сначала мы чувствуем острый укол, по болевым волокнам типа А болевая информация об уколе у нас идет к задним рогам СМ. Далее информация идет в таламус, зрительный бугор и т. д. Далее мы воспринимаем боль и отдергиваем палец. Медиатором проведения такой острой боли является глутамат. Информацию о боли проводят полимодальные ноцицепторы. Вслед за острой болью у нас появляется ноющая тупая боль, которую тяжело точно локализовать. Эта боль проводится по медленным немиелинизированным волокнам типа С, и эти волокна выделяют субстанцию Р. Эти два нейрона сходятся на одном вставочном. Этот нейрон принимает решение о восприятии боли. В задних рогах СМ лежит маленький нейрон, который выделяет обезболивающее вещество, называемое бета-эндорфином. Он является пептидным аналогом морфия. Стимуляция этого интернейрона происходит за счет входящего быстрого волокна, отвечающего за проведение острой боли.

Таким образом, может произойти укол, за которым у нас не последует болевых ощущений. Если мы укололись, но повреждения нанесены минимальные и не потребовалось воспаление, то боль будет незначительная или буде отсутствовать. Если же у нас повреждена ткань и возбудились медленные С-волокна, то они тормозят эндорфиновый интернейрон и возбуждают вставочный нейрон, который информирует нас о боли.

Так, мы можем отличать боль, которая нам важна и принесла значимые повреждения (если ткань повреждена, то аксоны тормозного интернейрона, как правило, перерезаны, и от них перестает идти информация), и запустить реакцию по предотвращению заражения или дальнейшего повреждения этого участка.

С-волокна ветвистые, и если мы повредим в определенном месте их окончание, то далее последует интересный феномен, известный как аксон-рефлекс. По веточкам дендрита возбуждение идет не только в центр, но и перескакивает на соседние неповрежденные участки. В этом месте выделяются факторы воспаления, которые заставляют сюда сдвигаться иммунные клетки, расширяться сосуды, производиться отек и т.д. То есть вокруг места укола, поскольку веточек очень много, и они торчат во все стороны, у нас формируется пятно воспаления, которое не дает через место повреждения проникнуть в организм микробам.





Таким образом, ноцицептивная система помогает нам не только чувствовать боль, но и бороться с ее последствиями. Субстанция Р является медиатором, ответственным за медленную боль. На самом деле, субстанция Р есть не только в задних рогах СМ, но и в разных отделах коры, в частности, в гиппокампе, а также в стенках полых органов. При этом он часто является не медиатором, а модулятором, который изменяет активность основных медиаторных систем. Например, субстанция Р часто выделяется с серотонином, также ответственным за воспаление. Она угнетает серотонин, но сам серотонин стимулирует секрецию субстанции Р, таким образом, ограничивая свое выделение.

Также есть другая группа пептидных медиаторов, которая называется опиоидными пептидами. Классический и первый открытый опиоидный пептид — бетаэндорфин. В отличие от других регуляторных пептидов, он достаточно длинный, и помимо того, что его много в СМ, его также много в ГМ. Он широко представлен в гипоталамусе, стволе мозга, среднем мозге. Там выделяющие его нейроны участвуют в системе центрального обезболивания.

Энкефалин — это другой, немного модифицированный опиоидный пептид. Он блокирует проведение боли в нескольких местах — в СМ и в стволе мозга. Таким образом, у нас имеется несколько звеньев, которые блокируют проведение болевого сигнала, например, от кожи в мозг. Это означает, что боль, которую мы воспринимаем, может очень сильно регулироваться центральным механизмом. НА, как уже говорилось выше, также может блокировать чувство боли. Серотонин также оказывает обезболивающее действие. Когда мы активно что-то воспринимаем, увлечены чем-то, то боль чувствуется меньше.

Естественно, вещества, которые «подменяют» опиоидные пептиды в синапсе, будут оказывать как мощнейшее обезболивающее, так и подкрепляющее (эйфорическое) действие. Морфин — это классический наркотик, который, однако, в конце 19го века не был запрещенным препаратом. Существовала целая культура, связанная с принятием морфия. Он вызывает ощущение того, что все хорошее уже случилось, в отличие от дофамина, который дает чувство предвкушения удовольствия. То есть морфин не побуждает человека или животное к какой-либо деятельности. При этом отсутствует боль. В больших дозах он вызывает дремоту или даже сон. Смерть от морфия может произойти из-за снижения температуры тела и угнетения дыхания при слишком большой дозировке.

Чем опасен морфин, героин и другие опиоидные наркотики? Эндорфин — это пептид, который в синапсах расщепляется протеазами, как и любой белок. Морфин же является гетероциклом, на который ферменты не действуют. Поэтому, когда его вводят в кровь, и он попадает в мозг, очень долгое время он находится в синаптической щели. Наркоман может часами чувствовать эйфорию. Однако, дальше нейроны в попытках





избавиться от этого вещества захватывают его пост- или пресинаптической мембраной. Там оно накапливается и немного модифицируется, что вызывает постепенное отмирание синапсов и соответствующих нейронов. Поэтому у такого наркомана буквально через 3-4 приема опиоидных наркотиков происходит вымирание системы удовольствия и системы обезболивания. Такой человек постоянно находится в подавленном состоянии и испытывает боль от любых минимальных воздействий. Поскольку мы являемся прямоходящими существами, наша классическая боль — межпозвоночная (боль в хрящах, суставах и др.). В более ярком виде это называется ломками. Ломка — это состояние, когда каждое движение из суставов переходит в болевой сигнал от образующихся в результате микроповреждений. Они могут длиться до 5-10 часов после прекращения действия морфина. Самое страшное, что выхода из такого состояния нет, поскольку не просто перестают действовать медиаторы, а уничтожаются нейроны, которые могут блокировать эту постоянную боль и давать чувство удовольствия. Поскольку нейронов мало, действующая концентрация опиоидных наркотиков почти такая же низкая, как и у LSD.

Среди опиоидных рецепторов есть не только те, которые вызывают эйфорию и обезболивание:

- μ, d: Gi белок (морфин агонист μ-рецепторов)
- к (каппа): торможение Ca++ тока; могут повышать тревожность, поэтому какието неспецифические агонисты могут подействовать непредсказуемым образом

Специфический антагонист  $\mu$ -рецепторов: налоксон, им пытаются лечить наркоманию. Однако, такое лечение является симптоматическим. Такой наркоман перестанет получать удовольствие от морфина, однако, он не будет получать удовольствие ни от чего больше, поэтому только такой подход к лечению плох. Разработки такого лечения сейчас находятся в тупиковом состоянии.

В контексте воротного контроля боли, которая состоит из множества эшелонов, добавим, что кора больших полушарий играет очень большую роль в этом процессе. Если посмотреть разницу в культуре восприятия боли, то можно выделить различные этнические группы людей, которые с детства приучаются не замечать боль. Было показано, что физиологический порог восприятия боли у таких культур выше, чем у тех, в которых на боль у детей обращают внимание.

# Казоморфины

*Казоморфины* — всеми нами потреблявшиеся пептиды, которые ферментами желудка производятся из казеина — основного белка молока. Он относится к группе эндорфинов, и вызывает умиротворение, действуя на µ-рецепторы, имея к ним сродство. Оказалось, что непереносимость молока, которая у многих людей возникает во взрослом возрасте, а у многих — в детстве, не является непереносимостью любого молока, а





является непереносимостью только казеина A1, который содержит казоморфин A, который имеет большее сродство к  $\mu$ -рецепторам и вызывают большее успокоение и умиротворение. Казеин A2, как ни странно, не оказывает такого отвергающего действия, на него не бывает такой аллергии.

Похоже, что, когда человек стал одомашнивать коров, он отбирал более спокойных и неагрессивных. Таким образом, производилась селекция в сторону коров, у которых пропорция казеина A1 и A2 была смещена в сторону A1. Телята пили это молоко и были более спокойными, в связи с чем легче одомашнивались. Оказалось, что в некоторых средиземноморских странах, например, в Новой Зеландии, остались популяции коров, у которых в молоке довольно много казеина A2. Сейчас идет активная селекция коров с более безопасным казеином A2 для того, чтобы осваивать новые рынки, поскольку у населения Юго-Восточной Азии, в частности, Китая, практически поголовная непереносимость молока и всех молочных продуктов.

Отметим, что человеческое молоко менее «подкрепляющее», чем коровье, поэтому детей коровьим молоком выкармливают только в крайних случаях. Лучше для таких целей использовать, например, козье молоко, в котором другое соотношение опиоидных пептидов, поскольку у человека сильно проявляется эта непереносимость к коровьему молоку. Любое натуральное молоко гораздо ценнее синтетического, поскольку синтетическое молоко не может имитировать всего списка пептидов, которые содержатся в натуральном.

## Взаимодействие опиатов с норадреналином

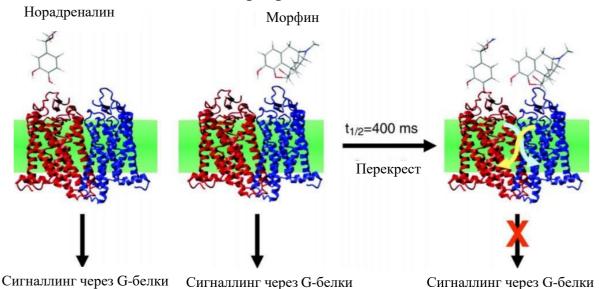


Рисунок 9.3 Взаимная блокировка опиоидных и НА рецепторов

Взаимодействие различных веществ может быть совершенно неожиданным. Так, у опиатных пептидов и НА есть перекрестное взаимодействие. Мы знаем, что и морфин,





и НА вызывают обезболивание. Оказалось, что рецепторы к ним могут сидеть рядом. Когда оба эти вещества (НА и морфин) попадают к нейрону через кровь, то у нас происходит взаимная блокировка этих рецепторов, и эффект обезболивания исчезает. Данный феномен является достаточно неожиданным и требующим глубокого осмысления причинно-следственных связей.

# Пуринергическая передача

Это относительная большая группа медиаторов. До 90-х годов практически никто не относил эти пуринергические вещества к медиаторам. Речь идет о следующих веществах:

- Аденозин
- ΑΤΦ
- АДФ
- ΑΜΦ

 $AT\Phi$  в сознании большинства людей — это основной источник энергии для различных процессов в организме. Как оно может быть медиатором, когда его так много в организме? Именно поэтому его очень долго не хотели включать в список медиаторов. Непонятно было, как он может поддерживаться в синапсах в нужной концентрации, когда те же насосы, осуществляющие обратную закачку медиатора, используют его в качестве энергии для своей работы. Тем не менее, он все же является медиатором.

Существует несколько видов пуринорецепторов, причем часть из них — тормозные, в частности, рецепторы P1. Эти рецепторы связаны с Gi-белками. Их основное действие на мозг — это торможение. Основной их агонист — это аденозин и АМФ. Когда мозг устает, у него кончается АТФ, который превращается в АМФ. Этот накопившийся АМФ начинает действовать на тормозные рецепторы, и человек становится сонливым и несконцентрированным. Кофеин — это сильный антагонист этих P1-рецепторов. Когда мы выпиваем чашку кофе, АМФ никуда не девается, и энергии в мозге остается по-прежнему мало, однако, мы притупляем ощущение усталости мозга и продолжаем работать и копить АМФ и АДФ до следующего критического уровня. Таким образом, кофеин «обманывает» наши рецепторы, которые сигнализируют нам об усталости мозга.

Вторая группа рецепторов – P2-рецепторы. Они являются возбуждающими, действуют через Gs-белки. Их медиатор – ATФ. Если энергии много, то они через усиление глутаматергических нейронов, которых в мозге (в частности, в коре) около 80%, вызывают ускорение пластичности, образования памятного следа.

Пуринорецепторы также имеются в СМ и на периферических нейронах (импатических, соматосенсорных, кишечных и сердечных). Там они могут быть





канальными, например, P2X — возбуждающие канальные рецепторы, которые сидят рядом с глумататными рецепторами и усиливают их активность. Интересно то, что  $AT\Phi$  метаболизируется с участием разных видов глиальных клеток. Этот сигналлинг усиления глутаматергической передачи сильно зависит от глии. Таким образом, одна из функций глии в обучении, восприятии и мышлении заключается в том, что она поддерживает уровень возбудимости глутаматергических нейронов через P2X-рецепторы.

Однако, любая норма в гипертрофированном виде может привести к патологии. Когда нерв воспален, много иммунных клеток, роль которых в ГМ выполняет микроглия, через пуринорецепторы, в частности, пептидные регуляторы, могут потенциировать передачу болевого сигнала, и, таким образом, даже при залечивании раны, травмы, воспаления, сохраняются болевые ощущения. Этот вопрос активно изучается, поскольку основные проблемы болевого характера условно здоровых людей — это боли в позвоночнике. Как правило повреждения там уже давно залечены, а воспаление и дискомфорт и потеря функции сохраняется годами. Похоже, это обеспечивается неправильным взаимодействием глиальных клеток, АТФ и пуринорецетпоров.

#### Единство внутриклеточных каскадов в клетке

Завершая обзор медиаторных систем мозга, надо сказать, что, конечно, они гораздо более многообразны, и такое взаимодействие между разными типами медиаторов в межклеточном пространстве (синапсе) — это далеко не вся картина. Большую роль играет взаимодействие каскадов внутри клетки. Синапсы сидят вплотную друг к другу, постсинаптические мембраны практически переходят одна в другую, и рецептор в одном синапсе может практически соседствовать с рецептором другого синапса, и внутри клетки они могут образовывать единую метаболическую систему, которая будет управлять работой синтеза, секреции и другими белками «внутренней кухни» нейрона.

Конечно, при изучении и болезней, и возможностей мозга, исследователи попадают в очень сложную ситуацию, поскольку трудно выделить один конкретный медиатор или рецептор, который бы не был включен во взаимодействие. Особенно малоизученный вопрос — взаимодействие внутри клеток синапсов разной медиаторной природы. Моделирование на культурах клеток является очень перспективным методом для прояснения того, насколько важна роль такого внутриклеточного взаимодействия.

Рекомендация к дополнительному изучению данной темы – лекции Вячестлава Дубынина «Мозг: медиаторы потребностей (введение в нейрохимию и нейрофармакологию)»





# Лекция 10.

В этой и следующей лекциях будет рассмотрена морфология ЦНС. Таким образом, мы будем рассматривать нервную систему совсем с иной стороны.

# Центральная и периферическая нервная система

Нервная система классически подразделяется на центральную (головной и спинной мозг) и периферическую (сплетение нервов, в котором также есть тела нейронов, находящиеся в составе ганглиев). Самый крупный ганглий периферической HC – это солнечное сплетение, находящееся за грудной клеткой. В основном, скопления ганглиев находятся около CM.

У нас есть 12 пар вегетативных черепных нервов и 31 пара спинномозговых нервов. Спинномозговых нервов меньше, чем позвонков, поскольку в конце у нас есть сплетение, называемое конским хвостом — объединение нервов в общее сплетение. Разберемся в терминологии морфологии ЦНС на латыни:

- Dorsal спинной
- Superior верхний
- Caudal хвостовой
- Posterior задний
- Rostral носовой
- Anterior передний
- Ventral брюшной
- Inferior нижний

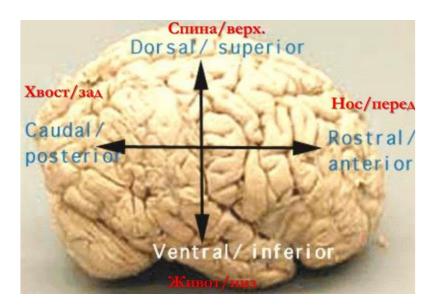


Рисунок 10.1 Терминология морфологии ЦНС





#### Спинной мозг

СМ состоит из 31 сегмента. Это следующие сегменты:

- 8 шейных
- 12 грудных
- 5 поясничных
- 5 крестцовых
- 1 копчиковый

Сегменты повторяют позвонки, и из каждого сегмента выходит эфферентное и входит афферентное нервное волокно. Поэтому СМ имеет такую сегментированность. Он толще в сторону головы и истончается и ветвится в сторону копчика. СМ находится ближе к задней части внутри позвонка. Он проходит внутри спинномозгового канала. СМ при длине около 40 см весит всего 35 грамм, и в нем около 107 нейронов, то есть он достаточно небольшой. Даже в «кишечном мозге» больше нейронов, чем в спинном. Тем не менее, он выполняет достаточно важные и сложные функции.

Если посмотреть на СМ в разрезе, то мы увидим, что в центре находится серое вещество, в котором много тел нейронов. Вокруг серого вещества лежит белое, имеющее серебристый цвет сала, поскольку очень хорошо видны блестящие липидные оболочки аксонов и дендритов. Можно видеть задние и передние рога, а в грудном и поясничном отделе также есть боковые рога СМ. Из них выходят передние и задние корешки, которые разделяют белое вещество на столбы.

Снаружи спинной мозг, как и головной, покрыт тремя оболочками:

- Самая внутренняя мягкая оболочка, которая повторяет форму СМ. Без нее нейроны плохо бы держались вместе.
- Далее идет паутинная оболочка. В ней как паутинки проходят кровеносные сосуды, которые снабжают всю конструкцию кровью. Кроме сосудов, в ней есть соединительнотканные нити, которые соединяют мягкую и наружную твердую оболочки для того, чтобы при сгибании позвоночника СМ мог в нем ходить. Когда конечности перемещаются, на нервы действует натяжение, и, чтобы СМ не повреждался, он имеет возможность перемещаться. Мануальные терапевты с помощью определенных движений и поз могут продернуть эти нервы внутри паутинной оболочки, чтобы оказать соответствующее влияние.
- Наружная твердая оболочка кожистая на ощупь. Она прилегает ко внутренней части позвонка. На латыни она называется dura mater. Соответственно, субдуральное обезболивание производится, когда шприц вводится в паутинное пространство под твердую оболочку. При таком обезболивании вещество быстро достигает нервной системы.





У низших позвоночных СМ – это основная часть нервной системы. Он делает все основное, что необходимо для адекватного перемещения и реагирования на внешние стимулы, в первую очередь, тактильные. Таким образом, СМ отвечает за многочисленные врожденные рефлексы: позный, чесательный, рефлекс подведения конечности к нужной точке, шагательный и др. Многие из этих рефлексов циклические. За счет реципрокного торможения они повторяются многократно. Например, мы наводим руку с помощью одного рефлекса, а с помощью другого начинаем почесывать определенное место. Также СМ отвечает за оборонительные рефлексы, которые позволяют отдернуть конечность при определенных болезненных воздействиях. Более детально функции СМ были разобраны в лекциях 5-6.

## Серое вещество спинного мозга

Чтобы было проще запомнить, где какие тела нейронов лежат в сером веществе СМ, есть визуальное изображение, показывающее, за какие функции отвечают разные группы нейронов (см. Рисунок 10.2).

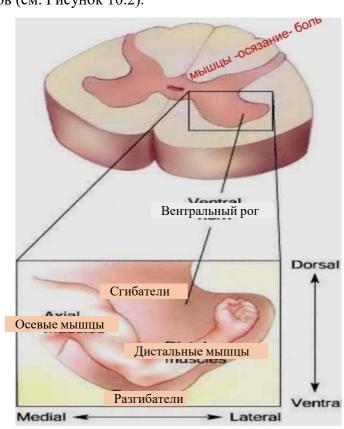


Рисунок 10.2 Функции разных групп нейронов в сером веществе СМ

## 1.) В передних рогах лежат тела мотонейронов

В латеральной части переднего рога лежат нейроны, отвечающие за функционирование дальней части конечности. То, что ближе к плечу, лежит ближе к





центру переднего рога. Вентральнее лежат нейроны, отвечающее за разгибатели, а вентральнее – за сгибатели. Вообще говоря, серое вещество делится на зоны по Рекседу.

2.) В задних рогах лежат тела вставочных нейронов

В задние рога через задние корешки от рецепторов приходит информация, и в задних рогах будет происходить переключение этой информации. Задние рога тоньше, поскольку вставочные нейроны более мелкие, чем гигантские моторные. Ближе всего к периферии (дорсально) находятся нейроны, отвечающие за ноцицепцию, более вентрально — за общее осязание, терморецепцию, наиболее вентрально, ближе всего к центру — за мышцы (это логично, поскольку переключение к моторной части отсюда будет достигаться быстрее и эргономичнее).

3.) В боковых рогах, имеющихся в торако-люмбальном отделе СМ, лежат преганглионары СНС, а в крестцовом отделе – преганглионары ПНС

Эти же нейроны вегетативной нервной системы выходят через передние корешки вместе с мотонейронами. Таким образом, тела нейронов лежат сбоку, но их отростки выходят вперед, объединяясь в общий моторный пучок.

#### Белое вещество спинного мозга

На первый взгляд, картина с белым веществом кажется гораздо более сложной, на самом же деле это не так. Сенсорные части проводящей системы белого вещества будут находиться сзади, ближе к дорсальной стороне. В свою очередь, моторные части будут больше сконцентрированы спереди, то есть в вентральной части белого вещества.

- Передние канатики (правый и левый) моторные пути
- Боковые канатики смешанные пути
- Задние канатики сенсорные пути
- Также во всех канатиках будут залегать *комиссуральные волокна*, которые будут переходить от одной половины СМ в другую (например, при осуществлении шагательного рефлекса) или связывать друг с другом разные сегменты СМ, не связываясь с ГМ.

Передний моторный канатик включает в себя следующие проводящие волокна (все они – восходящие):

1.) Передний пирамидный (кортико-спинальный) тракт

Не очень большой, но очень важный. Он начинается непосредственно из четвертого слоя коры больших полушарий, в котором находятся гигантские пирамидные нейроны моторных зон коры. Аксон такого нейрона идет к конкретному мотонейрону в СМ, а тот, в свою очередь, идет к скелетной мышце. Это означает, что мы можем произвольным образом двигать, например, пальцами на определенный угол. Это





контролируемое произвольное движение. Если представить нашу обычную жизнь, то мы поймем, что таких движений мы осуществляем мало. Зоны, связанные с другими движениями, развиты в целом в большей степени, чем кортико-спинальный тракт.

#### 2.) Текто-спинальный тракт

Также является не очень большим, но крайне важным. Он идет из покрышки среднего мозга и связан с различными реакциями на стимул (поворот головы, корпуса тела, ориентировочная реакция на внешний сильный стимул). То есть он связан с резким и неожиданным возбуждением анализаторов. Он прекращает произвольные и другие движения, и мобилизует организм для выполнения определенной цельной задачи. Он группирует мышцы, фиксирует позу, направляет голову и взгляд в ту сторону, откуда последовал стимул. Этот путь достаточно древний, и может выполнять такие кратковременные функции.

#### 3.) Вестибуло-спинальный тракт

Начинается на вестибулярных ядрах, являющихся частью вестибулярного аппарата. Они лежат в продолговатом и заднем мозгу. Он является самым наружным, и он отвечает за равновесие. У прямоходящих существ этот тракт является довольно большим. При малейшем перемещении, например, при поднятии руки из положения стоя, у нас смещается центр тяжести. Чтобы не наклониться вперед и не упасть, нам нужно перераспределить тонус мышц таким образом, чтобы остаться в той же позе. Причем этим занимаются не только мышцы, которые измеряют длину мышц (проприорецепторы), но и вестибулярные ядра, а также в этом участвует зрение. Все это сходится в вестибуло-спинальный тракт и помогает нам продолжать двигаться в нужном направлении. Ходьбу можно в этом смысле разложить на большое количество мелких движений, которые должны регулироваться. Именно поэтому данный тракт является достаточно большим.

#### 4.) Ретикуло-спинальный тракт

Это один из самых больших трактов. Он начинается в ретикулярной формации ствола мозга и является самым древним. Он занимается перекоординированием движений при ходьбе или при других сложных движениях. Он соизмерим по размером с вестибуло-спинальным трактом.

#### 5.) Собственные пучки СМ

Лежат ближе к серому веществу СМ. Они обслуживают собственные спинномозговые рефлексы.

Боковой канатик, находящийся межу передними и задними рогами, включает в себя следующие моторные (нисходящие) тракты:





#### 1.) Рубро-спинальный

Берет начало из красного ядра ствола мозга. Важнейший центр координации движений у приматов разросся до огромных размеров. Он связан с тем, что приматы живут в трехмерном мире. Именно он помогает обезьяне, когда она совершает направленные движения в трехмерном мире. С помощью этого тракта такие движения совершаются очень точно. В этом процессе также принимают участие мозжечок и базальные ядра, которые получают информацию ото всех органов чувств. Через руброспинальный тракт реализуются сложные двигательные программы (танцы, управление транспортом и др.)

#### 2.) Боковой пирамидный

Отвечает за произвольные движения, которые мы можем контролировать вплоть до угла. Он устроен примерно так же, как и передний кортико-спинальный тракт.

Далее разберем появляющиеся в боковых канатиках сенсорные пути (восходящие):

#### 1.) Спинно-мозжечковый тракт (задний и передний)

Передний и задний спинно-мозжечковые тракты схожи по функциям. Их основная задача — дать мозжечку информацию для работы рубро-спинального тракта. То есть мозжечок постоянно собирает информацию о ходе выполнения движения (насколько точно оно совершается, с какой силой и др.). Эта информация идет от механорецепторов, от рецепторов сухожилий и связок и от проприорецепторов, измеряющих длину мышц. Вся эта информация совокупно идет в мозжечок, и он контролирует, верно ли выполняется движение, которое программируется конечным мозгом.

#### 2.) Спинно-таламический тракт

Этот тракт содержит волокна, ведущие в зрительный бугор (таламус). Поскольку таламус является высшим центром боли, этот тракт отвечает за болевую компоненту сенсорики. Там есть и терморецепторы нескольких видов (высоко- и низкотемпературные, рецепторы смешанного типа). Эта информация нужна для того, чтобы перепрограммировать движения в случае внештатной ситуации.

Проводящие пути заднего канатика:

#### 1.) Клиновидный пучок

Данный пучок называется клиновидным, поскольку он в верхней части СМ он имеет большую толщину, а к нижней части грудного отдела он практически исчезает. Он как бы клином вставлен в верхнюю часть СМ. Он несет информацию от верхних конечностей (от кожных, мышечных рецепторов, связок и др.). Он сообщает в





вышележащие отделю информацию о том, что творится с руками и верхней частью тела. Он идет в продолговатый мозг, где переключается и направляется в кору.

#### 2.) Тонкий (нежный) пучок

Этот пучок идет от нижних конечностей. Ногами мы ощущаем гораздо меньше, чем руками (гораздо ниже плотность рецепторов), поэтому он и является тонким, волокон в нем меньше. Данный пучок идет по всей длине СМ.

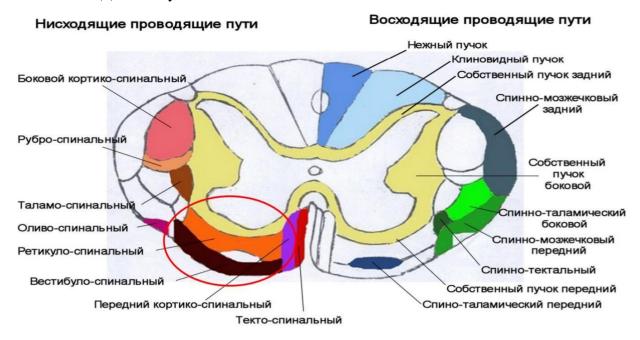


Рисунок 10.3 Проводящие пути СМ

# Эмбриогенез головного мозга

Важные периоды формирования основных систем органов заканчиваются примерно к 10 неделе, а формирование ЦНС – примерно к 8 неделе. Это всего 2 месяца после зачатия. Размер эмбриона к этому моменту составляет меньше 5 см, а вес – меньше 10 граммов. Этот период является самым критичным в плане развития эмбриона. Но него могут повлиять различные факторы: большие дозы алкоголя, курение, стрессы, травмы, воспалительные процессы и др. Все это факторы могут сказаться на правильном формировании плода.

В самом конце беременности (с 36 недели) опять наступает критический период. В этот момент, по-видимому происходит подготовка ребенка к рождению и наземному образу жизни. В этот момент неблагоприятные факторы также могут серьезно сказаться на здоровье и развитии ребенка. Например, здесь происходит переформирование извилин коры. По-видимому, в этот период идет активный нейрогенез с апоптозом и формирование нервных связей, а также формирование других органов.





Структура головного мозга будет повторять стадии, которые он проходит в эмбриогенезе. Некоторые зоологи и эмбриологи делят наш мозг на три вида: мозг ланцетника, рептильный мозг и мозг высших позвоночных. Они делают это, поскольку структуры мозга отчасти повторяют друг друга по функциям. Рептилия может питаться, воспринимать зрительную информацию и даже чему-то обучаться, хоть и в гораздо меньшем объеме, чем млекопитающие. Все это происходит, несмотря на то, что у нее все кончается таламусом и его производными.

Дальше над зрительным бугром начинают нарастать следующие структуры: базальные ядра, кора больших полушарий и др. Таламус находится в самом центре мозга. Итак, мозговая трубка замыкается, и на 30 сутки образуются три мозговых пузыря:

- Ромбовидный мозг
- Средний мозг
- Конечный мозг

Примерно через 0,5 месяца передняя часть (конечный мозг) разделяется на три части: у нее появляются два боковых желудочка, отщепляется два оптических пузырька (глаз —это часть мозга, слои сетчатки имеют нервное происхождение). Вокруг желудочков конечного мозга начинают активно размножаться нейроны, и к шести месяцам мозг эмбриона повторяет мозг взрослого человека (появляются складки, извилины). Кроме того, на фазе двух месяцев у нас начинает разрастаться четвертый мозговой желудочек. Из него назад начинает выпячиваться мозжечок. Мозжечок — это «маленький мозг», который по своему строению и отчасти по функциям повторяет конечный (большой) мозг. Таким образом через стадию трех, а затем — через стадию пяти мозговых пузырей формируется 5 отделов мозга. Это следующие отделы:

- Конечный мозг
- Промежуточный мозг (сюда входит гипоталамус, таламус)
- Средний мозг (здесь, видимо, кончается мозг у низших позвоночных)
- Задний мозг (в него входит мост и мозжечок)
- Продолговатый мозг (похож по структуре на спинной)

Средний, задний и продолговатый мозг объединяются в *ствол мозга*. Этот термин имеет право на жизнь, так как, например, ретикулярная формация имеет большие сетчатые нейроны, которые принадлежат всем трем объединенным в ствол структурам. Нет четкой границы, по которой их можно было бы разделить на отделы.

Таким образом формируется крупный орган весом до 2 кг — головной мозг. Заметим, что попытки соотнести размер мозга с уровнем интеллекта, не имели успеха, поскольку тут играет роль количество связей у нейронов и то, насколько активно, точно и правильно они могут образовывать синапсы. В мозге слона примерно в 3 раза больше





нейронов, чем у человека. При этом число синапсов у человека больше, что означает, что мозг человека может выполнять большее количество задач, чем мозг слона.

#### Ствол мозга

На рисунке 10.4 мы видим спинной мозг, пирамидный тракт в виде бугров. Место, где появляется первый нерв и виден частичный перекрест пирамид, считается окончанием спинного мозга и началом головного.

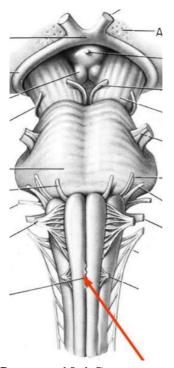


Рисунок 10.4 Ствол мозга

Зачем нужен перекрест пирамид, и почему наша правая рука связана с левым полушарием, а левая — с правым? Перекрест нужен для того, чтобы сравнивать то, что происходит с правой стороны и с левой, и по разнице этой информации мы можем понимать трехмерную структуру не только на уровне зрения, но и на уровне ощущений (мы можем ощупывать что-то двумя рукам и понимать, как этот предмет выглядит в объеме). Поэтому есть перекрест и разделение на два полушария и две стороны тела (два столба спинного мозга). Это разделение пошло еще от беспозвоночных, у которых есть ганглии, отвечающие за тот или иной членик или лапку.

Поднимаясь вверх, мы видим продолговатый мозг, идущий до моста. Мост — это «нашлепка», к которой прикреплен мозжечок. То есть он связывает мозжечок со стволом мозга. Над мостом лежит крошечный отдел — средний мозг. Здесь тракты разделяются на две части, и каждая уходит дальше в сторону высших структур. Место, где мы видим зрительный нерв с перекрестом, считается окончанием среднего мозга. Далее начинается промежуточный мозг.





Ствол в целом устроен довольно однородно. Белое вещество, как и в спинном мозге, находится снаружи, а серое вещество залегает в виде ядер или ретикулярной формации внутри ствола, ближе к центру. Функции ствола мозга также похожи на функции СМ: рефлекторная и проводящая. Однако, есть и отличия: появление ядер и ретикулярной формации — разрозненной сети очень крупных и специализированных нейронов. Неправильно считать ретикулярную формацию архаичной и устаревшей структурой. Наоборот, это очень специализированные, крупные и ветвистые нейроны.

# Продолговатый мозг

Длина продолговатого мозга ( $\Pi$ M) – 2,5 см. Сбоку от пирамид в продолговатом мозгу лежат оливы. Они представляют из себя ответвления сенсорных волокон, которые идут в мозжечок из вестибулярных нервов, в них содержатся ядра. Они видны спереди.

Если снять мозжечок, то на задней части продолговатого мозга мы увидим структуру, которая отделяет мозжечок от ствола мозга — парус — кожистая складка. Под парусом мы видим расширение спинномозгового канала (в центре СМ лежит канал, по которому сверху вниз течет спинномозговая жидкость). Это расширение образует ромбовидную плоскую полость, называемую четвертым желудочком мозга. Дно четвертого желудочка — это ствол. Нижняя половина ствола относится к продолговатому мозгу, а верхняя — к заднему. Здесь есть важная для анатомов структура, называемая медуллярными полосками. Здесь проходят нервы слухового тракта. Однако, разделение ПМ и моста по этим полоскам весьма условно. Продолговатый мозг содержит продолжение восходящих и нисходящих спинномозговых трактов.

Внутри мы увидим ядра черепномозговых нервов, которые идут к частям головы и туловища. Это ядра VIII-XII нервов (преддверно-улиткового, языкоглоточного, блуждающего, добавочного, подъязычного). Самый интересный для нас нерв — это блуждающий нерв, который, выходя, идет через шею и ветвится ко всем внутренним органам. В нем и моторные, и чувствительные волокна, то есть он является смешанным. Он отвечает практически за все внутренние органы. Моторная его часть относится к парасимпатической иннервации внутренних органов.

Большая часть серого вещества — это ретикулярная формация (8% нейронов мозга). Помимо того, что она переключает восходящие и нисходящие пути, она является основной активирующей системой мозга. Здесь, например, достаточно много гистамина. Эти же нейроны не просто повышают бодрствование, а активным образом переключают нас в состояние сна или бодрствования. Эти нейроны тесно связаны с основным вегетативными функциями. В продолговатом и заднем мозге лежат ядра, которые отвечают за сердечно-сосудистую деятельность, дыхание, пищеварение, регуляцию работы почки. Ретикулярная формация объединяет все эти ядра между собой в единую содружественную сеть. Еще одна важная функция, о которой говорилось выше — двигательная.





Функции продолговатого мозга можно запомнить с помощью следующего мнемонического правила:

- С сосуды
- Л легкие
- Е еда
- 3 защита (оборонительные рефлексы)
- А активность (ретикулярная формация)

Расшифровка этого правила:

- Сосудодвигательный центр тонус сосудов и его работы зависит артериальное давление
- Дыхательный центр регулирует частоту дыхания
- Пищеварительные рефлексы отделение слюны, глотание, выделение желудочного сока, работа поджелудочной железы
- Защита кашель, чихание, слезоотделение и рвотный рефлекс

Таким образом, можно выделить три основные функции продолговатого мозга:

- 1.) Проводящая (белое вещество)
- 2.) Рефлекторная (серое вещество)
- 3.) Поддерживающая бодрствование (ретикулярная формация)



Рисунок 10.5 Продолговатый мозг: вид спереди (сверху) и вид сзади (снизу)





# Задний мозг

Задний мозг делится на мост (Варолиев) и мозжечок.

Начнем с моста. У него есть базис (основание) — передняя часть, состоящая из проводящих путей, а также ядра, которые лежат ближе к спинной части (собственные ядра моста). Базис моста, в первую очередь, состоит из нисходящих проводящих путей от мозжечка в сторону спинного мозга. На виде сзади видно, что мозжечок висит на мосте, цепляясь за него. Таким образом, он передает от себя информацию в ствол мозга и в спинной мозг.

Здесь же, в задней части, но ближе к спинному мозгу, лежит покрышка, которая продолжается выше в средний мозг. В ней продолжается ретикулярная формация, а также лежат ядра тройничного, отводящего и лицевого нервов. Когда случается мигрень, болят точки над бровями, области в районе носа, точки на затылке, на висках, которые являются местами выхода тройничного нерва через череп к коже. Воспаляясь, тройничный нерв вызывает мигрень. Ядра этого нерва лежат в верхней части дна ромбовидной ямки выше медуллярных полосок. Граница между задним и средним мозгом видна со спины. Это место выхода четвертого (блокового) нерва.

У приматов мост – очень выраженный отдел, так как мозжечок является очень важной структурой в нашем трехмерном перемещении.



Рисунок 10.6 Варолиев мост: сагиттальный срез (сверху) и вид спереди (снизу)





Мозжечок (малый мозг) не похож на ствол мозга ни структурой, ни функциями. Структурно он отличается тем, что серое вещество лежит снаружи, а белое – внутри. Более того, серое вещество в виде ядер формирует структуры внутри белого вещества. Этим он похож на конечный мозг. Точно так же устроены полушария конечного мозга.

Мозжечок всецело занимается координацией движений. После травмы мозжечка теряется возможность писать, нормально ходить и совершать другие сложные движения, требующие хорошей координации. Однако, это происходит только в первые месяцы после травмы или опухоли мозжечка. Спустя относительно короткое время утерянные функции восстанавливаются. У крыс это происходит в считанные недели. То есть отсутствие мозжечка не фатально. Он является лишь подстраховывающей, уточняющей структурой функций коры больших полушарий. То есть когда мы учимся что-либо делать, мы не можем ни на что отвлекаться, и всецело вовлекаемся в управление движением. Это означает, что кора больших полушарий всецело поглощена этой задачей. Параллельно, эту же задачу осваивает и мозжечок. Он копирует эти двигательные программы, и когда дело доходит до автоматизма, мы можем параллельно с совершением определенной скопированной программы делать другие дела на фоне (например, слушать музыку), и это не будет нам мешать, поскольку кора освобождается от выполнения этой программы и может заняться другими задачами. Мозжечок всецело берет на себя задачу выполнения двигательной программы, иногда обращаясь к коре при возникновении внештатной ситуации.

Таким образом, при травме кора опять берет на себя обязанности организации двигательных программ и продолжает этим заниматься, если мозжечок не может восстановить свои функции. Нарушения мы будем видеть, например, при измерении времени, уходящего на выполнение или освоение программы, при измерении уровня концентрации, необходимого для ее выполнения. У 3-5% людей мозжечок либо редуцирован, либо имеет аномально маленькие размеры. Однако, таких людей практически невозможно отличить от других в толпе.

Части мозжечка:

#### 1.) Kopa

Имеет три слоя (есть функциональные сходства со слоями коры больших полушарий):

- Молекулярный
- Ганглионарный (кл. Пуркинье (ГАМК выход))
- Зернистый

Так же, как и у полушарий конечного мозга, кора мозжечка образует многочисленные извилины и разделяющие их борозды. Кора мозжечка может подразделяться разными способами. Проще и правильнее разделить ее по функциям.





Запомнить, какие зоны коры мозжечка за что отвечают можно с помощью человечка (гомункулуса) Пенфилда, который также есть для коры больших полушарий.

В среднем слое в пирамидных нейронах (клетках Пуркинье) идет обработка информации, аналогично тому, что происходит в коре больших полушарий. Самая древняя кора — червь, являющаяся сегментированной частью коры. Она отвечает за позу, тонус и другие базовые движения. Более наружные слои коры отвечают за новые навыки. Пальцы рук На рисунке21211212 находятся снизу и сбоку на периферии, а все, что связано с ногами и туловищем, находится ближе к центру.



Рисунок 10.7 Гомункулус Пенфилда

- 2.) Белое вещество
- 3.) Ядра (зубчатое самое важное, совместно с корой отвечает за моторные навыки, письмо, речь и др. сложные моторные программы, оно самое новое; пробковидное, шаровидное, шатра регулирует вегетативные функции, то есть мозжечок вовлечен в регуляцию сосудов, сердца, желудка, и мозжечковые расстройства могут вести к различным сбоям в работе органов)

Мозжечок висит на стволе мозга на трех парах ножек:

- Средние продолжение моста (начинаются на моторных зонах коры)
- Верхние идут к среднему мозгу от СМ, мышечных и сухожильных рецепторов (путь Говерса)
- Нижние ножки путь Флексига, идет от коры больших полушарий через оливы, сливаясь с вестибулярными трактами.

Нейросети мозжечка имеют пирамидные клетки, которые в данном случае называются клетками Пуркинье мозжечка. Эти нейроны имеют самое разветвленное дендритное дерево. Одна клетка Пуркинье может образовывать до 100 000 синапсов. Это необходимо для обширного сбора информации этими клетками.

К клеткам Пуркинье, в частности, от ядер моста идут моховидные волокна, которые приходят в наружный слой коры. Здесь они оканчиваются на дендритах клеток





Пуркинье и более мелких корзинчатых и звездчатых клеток и вызывают активацию последних. Клетки Пуркинье — это тормозные клетки, которые выделяют ГАМК. Они переключаются на ядра, лежащие в глубине мозжечка. Таким образом, клетки Пуркинье тормозят базальные ядра мозжечка.

Также в мозжечке имеются лиановидные волокна, которые создают мощное возбуждение клеток Пуркинье. Они могут переключаться не напрямую, а через вспомогательные тормозные клетки. Получается феномен растормаживания — торможение торможения, и на выходе мы имеем возбуждение ядер. Входы от моховидных волокон регулируются тормозной обратной связью клетками Гольджи.

Пусть кора больших полушарий намерилась совершить какое-то произвольное движение. Сигнал от коры идет вниз, к СМ. Параллельно мозжечок получает эту же информацию о намерении, и далее через ядра мозжечка, через красное ядро параллельно кортико-спинальному тракту через рубро-спинальный тракт вытормаживается мышечная активность, которая не приведет к хорошему результату. То есть мозжечок способствует расслаблению ненужных мышц, укорочению времени движения. Таким образом, все выходящие из коры мозжечка пути идут в глубинные ядра мозжечка, избирательно вытормаживая их активность. Это основная функция мозжечка. Мозжечок через таламус в кору больших полушарий отчитывается о том, каким образом он изменяет движения, а кора больших полушарий все это интегрирует и понимает, что ей нужно делать.

Если свести вместе функции заднего мозга, то они следующие:

- 1.) Координация сложных движений: соотнесение моторных команд с положением тела, запоминание моторных программ (соотнесение программы, которую мы затеяли с тем, как она выполняется)
- 2.) Равновесие тела и поддержание позы, движение глазных яблок (собственная активность, не включает участие коры)
- 3.) Мышечный тонус (какие мышцы должны быть напряжены при определенном положении тела, а какие нет)
- 4.) Регуляция вегетативных функций (регуляция тонуса вегетативных рефлексов и даже состава крови)

Если мы видим, что у нас произвольная, непроизвольная и вегетативная моторная функции выполняются общим блоком, то, безусловно, наше здоровье, которое всецело зависит от вегетативных рефлексов, будет тесно связано и с правильным мышечным тонусом и с координацией произвольных и непроизвольных движений.





# Лекция 11.

# Средний мозг

Средний мозг похож на продолговатый мозг. Это один из самых небольших отделов мозга. Однако, функции среднего мозга сложно недооценить. Множество патологий связаны с нарушениями работы именно этого отдела головного мозга.

Как и у СМ, у среднего мозга белое вещество лежит снаружи, а ядра расположены внутри. Моторная часть также находится спереди, а сзади — сенсорная. В центре среднего мозга лежат переключательные ядра. Таким образом, он имеет достаточно типичную для всех структур ствола мозга архитектуру. Средний мозг состоит из *крыши*, *покрышки* и *ножек*. В местах ножек хорошо видно его разделение на две части (см. Рисунок 11.1)

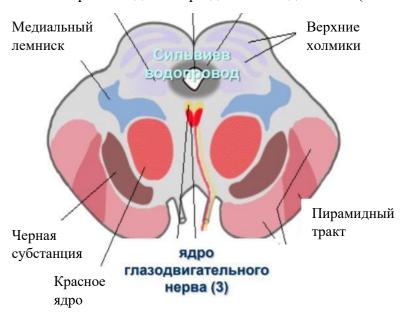


Рисунок 11.1 Строение среднего мозга

Крыша, в свою очередь, делится на четверохолмия. Верхние холмики — зрительные (это часть зрительного тракта, идущая в кору больших полушарий), нижние — слуховые (переключательные ядра, идущие к височным отделам коры). Таким образом, в четверхолмии идет переключение идет переключение трактов, идущих от анализаторов. От четверохолмий вперед и вверх идут ручки, которые далее переходят в промежуточный мозг к коленчатым телам. Крыша полностью подчинена переработке сенсорной информации.

Покрышка состоит из нескольких структур. Это ядра III и IV черепных нервов (глазодвигательного и блокового). Также это красное ядро, с которого начинаются сложные, но непроизвольные движения, то есть реализуются выученные программы.





Рядом лежит черная субстанция, содержащая дофамин. Нейроны черной субстанции отвечают за волю (побуждение). Эти структуры идут в полосатое тело конечного мозга, и там они побуждают его осуществлять моторные программы и тем самым повышают нашу двигательную активность. Тут же лежит ретикулярная формация, которая идет по всему стволу. Она состоит из больших сетчатых нейронов, которые поддерживают уровень бодрствования. Они также объединяют различные центры регуляции внутренних органов, а также выполняют многие другие функции.

Исходя из строения среднего мозга, очевидно, что если ядра крыши отвечают за переключение слуховых и зрительных реакций, то через них же сигналы возвращаются к мышцам, образуя рефлексы на свет и звук.

Аккомодация — подстраивание положения хрусталика с помощью мышц глаза в ответ на изменение освещенности, удаленность предметов, положения головы. Это очень сложные и быстрые движения. Представим, что мы идем и поворачиваем голову, смотря в определенную точку. При этом совместно должны работать и мышцы шеи, и мышцы глаз, и зрачок, и мышцы, натягивающие хрусталик. Четверохолмие напрямую вовлечено в эту сложную деятельность.

Красное ядро отвечает не только за непосредственное управление, но и, совместно с мозжечком, за обучение конечностей движениям. Если красное ядро повреждено, то, из-за того, что оно в норме избирательно вытормаживает ненужные движения, у нас появляется гипертонус, и в первую очередь это касается мышцразгибателей. Это характерный синдром повреждения красного ядра.

Повреждение черной субстанции влечет за собой, в первую очередь, паркинсонизм, при котором человек может увернуться от движущегося предмета, однако, не способен начать движение. Данная патология была подробно рассмотрена в предыдущих лекциях. При шизофрении черная субстанция также угнетается. Она имеет циклы повышенной и пониженной активности, с чем связано появление «голосов в голове», эпизоды гиперактивности в фазе активности шизофрении. Однако, в большей степени при шизофрении повреждается структура, идущая от вентральной покрышки (вентрально расположенные ядра). Пути от вентральных ядер идут, в свою очередь, в кору, с чем связано расстройство мышления, логики и т.д. Так же, как черная субстанция побуждает нас к моторным действиям, так и ядра вентральной покрышки побуждают нас к эмоциональным действиям (волеизъявлениям). Шизофрения же характеризуется расщеплением сознания, то есть отделением воли от сознания. По крайней мере, это касается той части заболевания, которая затрагивает эти структуры.

## Черепные нервы

Мы соберем нервы, которые были рассмотрены по одному в составе ствола мозга. Всего у человека 12 пар черепных нервов. Они имеют ядра разной функциональности:





- Моторные (отростки от них идут к скелетным мышцам)
- Сенсорные (к ним идут отростки от сенсорных структур)
- Вегетативные (идут к внутренним органам, по сути, они тоже являются моторными -3, 7, 9, 10)

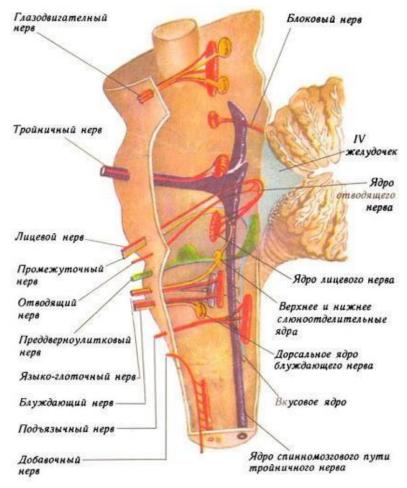


Рисунок 11.2 Ядра черепных нервов

- I **обонятельный** нерв, он идет в обонятельную кору. Он расположен выше остальных нервов.
- II **зрительный** нерв хорошо виден снизу на коре. Он входит в четверохолмие внутри. Вообще, II-VI нервы, в основном, обеспечивают движение глаза.
- III нерв глазодвигательный собирает информацию от проприорецепторов мышц глазного яблока. Также он иннервирует мышцы, двигающие глазное яблоко (совместно с IV и VI парами) и мышцы, изменяющие форму хрусталика и сужающие зрачок.
- IV нерв **блоковый** также иннервирует мышцы, двигающие глазное яблоко (другие).





- V нерв **тройничный** собирает информацию от рецепторов зубов и кожи лица, а также иннервирует некоторые из жевательных мышц.
- VI нерв **отводящий** собирает информацию от проприорецепторов мышц глазного яблока, как и глазодвигательный нерв. Также он иннервирует некоторые мышцы, двигающие глазное яблоко.
- VII нерв **лицевой** собирает информацию от вкусовых почек передней части языка. Иннервирует мышцы лица, подчелюстные и подъязычные железы.
- VIII нерв **слуховой** собирает информацию от рецепторов улитки (слух) и полукружных каналов (чувство равновесия, поступательного движения и вращения)
- IX нерв **языко-глоточный** собирает информацию от вкусовых почек задней трети языка и слизистой глотки. Иннервирует околоушные железы и мышцы глотки, используемые при глотании.
- Х нерв блуждающий собирает информацию от нервных окончаний во многих внутренних органах (легких, желудке, аорте, гортани). Дает парасимпатические волокна, идущие к сердцу, желудку, тонкому кишечнику, гортани, пищеводу. Данный нерв имеет такое название, поскольку у всех людей он находится в немного разных местах, в связи с чем раньше при операциях была серьезная опасность повредить этот нерв, что могло привести к тяжелым патологиям и системным сбоям. Сейчас есть данные о том, что многие заболевания центрального генеза могут иметь связь между собой именно через блуждающий нерв (болезнь Альцгеймера). По нему аксонным транспортом прионы и различные токсины ΜΟΓΥΤ двигаться вверх, провоцируя разрушение соответствующего ядра.
- XI нерв **добавочный** собирает информацию от мышц плеча (мышечное чувство), а также иннервирует эти мышцы.
- XII нерв **подъязычный** собирает информацию от мышц языка (мышечное чувство), а также иннервирует эти мышцы.

# Промежуточный мозг

Промежуточный мозг — довольно разнородная структура. Оканчиваясь зрительным бугром (таламусом), промежуточный мозг является наивысшей структурой головного мозга рептилий. Поэтому в нем имеются все основные необходимые центры, которые поддерживают не только жизнеобеспечение, но и достаточно сложное поведение. Это и моторные, и сенсорные, и ассоциативные ядра. Кроме того, промежуточный мозг включает в себя высшие эндокринные центры и железы, а также центры, связанные с памятью. Если при травме мозга промежуточный мозг сохранен, то все основные органы будут работать нормально.





## Таламус

Через таламус идут волокна в кору и из коры. То есть это у высших позвоночных эта структура является высшим ассоциативным центром. Однако, это не просто пассивный переключатель, а интегратор сенсорных путей. Здесь же находится высший центр боли.

У высших позвоночных таламус отвечает за сбор сенсорных и моторных сигналов. Таким образом, его активность мы ассоциируем с вниманием. Активация таламуса — это проявление внимания к определенному предмету. Для внимания необходимо понимание того, что происходит и ассоциация воспринятой информации с тем, что мы знаем.

Передняя часть таламуса отвечает за контроль эмоциональных движений, а боковые части — за контроль произвольных движений. Внутренние части таламуса включает в себя интегративные ядра (как правило, это мультимодальные центры, не ассоциированные со зрением или слухом). У человека сильно разросся центр, который называют «подушкой», который изначально относился к слуховым и зрительным центрам, однако, в дальнейшем приобрел важное собственное значение в качестве интегратора соотнесения зрительных и слуховых сигналов.

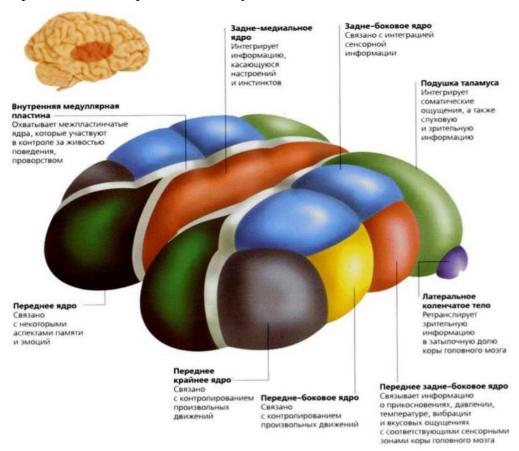


Рисунок 11.3 Строение таламуса





Коленчатые тела функционально связаны с таламусом. Есть латеральное и медиальное коленчатое тело. Они являются продолжением зрительных и слуховых путей. Таким образом, здесь мы видим прямую связь с ассоциациями между сенсорными входами. Вообще, есть латеральное и медиальное коленчатое тело.

Схема На рисунке11.3 является достаточно упрощенной. Вообще, в таламусе различают до 120 ядер, имеющих различные функции. То есть это достаточно сложная и сильно развитая у высших позвоночных структура.

# Гипоталамус

Гипоталамус лежит под таламусом, книзу от третьего желудочка мозга. Он неспроста находится рядом с желудочком, поскольку он, в частности, анализирует состав цереброспинальной жидкости (например, уровень глюкозы и метаболитов в нем) и принимает решение об эндокринном сопровождении нашей деятельности. То есть он тоже является сложной структурой, включающей в себя около 40 ядер.

Гипоталамус имеет тесную связь с памятью и эмоциями (входные сигналы). Также его входные сигналами служат терморецепторы, метаболиты. Кроме того, гипоталамус чувствует концентрацию различных гормонов в крови.

Выходы гипоталамуса – это синтез различных рилизинг-факторов нейрогормонов, синтезируемых нервными клетками. Они по капиллярам идут в гипоталамус, где настраивают выработку системных (тропных) гормонов. Таким образом, выход гипоталамуса – это эндокринное сопровождение нашей деятельности, например, при реализации пищевого, полового и родительского поведения, терморегуляции и др. Все это сопровождается не только поведенческими реакциями, но и изменением работы внутренних органов (например, сердца, сосудов, потовых желез). Говоря о гипоталамусе, нужно сказать, что уровень обмена веществ – это достаточно четко программируемая функция. Соответственно, ожирение или гиподинамия, как показывают исследования, являются не очень сильно зависящими от калорийности питания состояниями. Существуют люди и животные, которые потребляют много калорий, но при этом не имеют избыточного веса. Сейчас найдены гены и пептидные, которые отвечают за то, чтобы съеденную пищу переводить либо в жир, либо в тепло. Известно, что у перелетных птиц перед перелетами уровень калорийности пищи растет несильно, однако, за счет включения гипоталамических факторов они получают возможность накапливать запасы жира. Во время перелетов у таких птиц идет переключение факторов в режим расходования жировых запасов. Это наталкивает на мысль о новом подходе в решении глобальной проблемы ожирения населения.





# Гипоталамо-гипофизарная система

На ножке к гипоталамусу «привязан» гипофиз. Он лежит в ямке черепа, называемой турецким седлом. Нейроны гипоталамуса аксонами подходят к сосудам и выделяют свои гормоны (окситоцин и вазопрессин) в кровь в части, называемой нейрогипофизом (задняя часть гипофиза). Это необходимо для реализации быстрых функций. В первую очередь, это жажда, чем занимается вазопрессин и отчасти – окситоцин. Также это кормление (молоко выделяется только при виде ребенка, а не течет постоянно из молочных желез), чем занимается окситоцин.

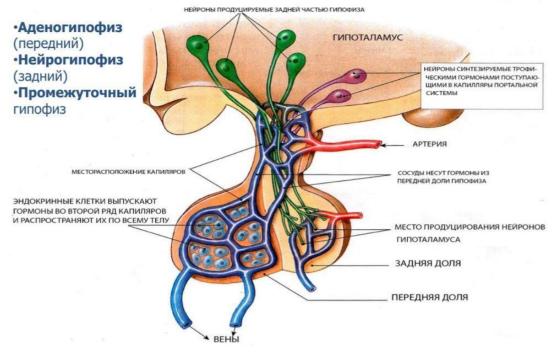


Рисунок 11.4 Строение гипоталамо-гипофизарной системы

Нейроны, отвечающие за выброс гормонов в нейрогипофиз, связаны с центрами восприятия и через гормоны (окситоцин) запускают напрямую секрецию молока. Это основная, но не единственная функция вазопрессина и окситоцина. Рилизинг-факторы текут в переднюю часть гипофиза (аденогипофиз), где они заставляют эндокринные клетки (не нервные!) выделять гормоны в кровь. Это классический путь выработки гормонов, когда один гормон заставляет выделяться другой, а тот, в свою очередь, активирует другие (например, тканевые) гормоны.

Изначально в эволюции передняя часть гипофиза была в стороне от ножки гипофиза, а затем приросла к ней для сокращения пути сосудов. Таким образом, реакции стали более точными.





Также есть третья часть гипофиза – промежуточный гипофиз. У человека эта часть в значительной степени редуцирована. Здесь выделяется меланоцитостимулирующий гормон и некоторые другие.

# Эпифиз

Эпифиз (шишковидная железа) — практически случайно прирос к промежуточному мозгу. Раньше эта структура считалась вместилищем души, поскольку она находится в самом центре мозга. Когда поврежден эпифиз, сильно расстраивается работа всего организма в целом. Это и циркадные ритмы, и режим сна-бодрствования, и соответствие биологического и хронологического возраста, и половое поведение, и память, и многое другое. Эпифиз является просто железой внутренней секреции, не содержащей нервных клеток. Как и периферические железы, она управляется симпатической нервной системой, как, например, надпочечники.

Шишковидное тело выделяет мелатонин. Он связан с гипоталамусом, который, в свою очередь, имеет вход от зрительного нерва, причем не от всего, а только от тех фоторецепторов, которые измеряют уровень общей освещенности. Таким образом, в темноте начинает выделяться мелатонин, который ответственен за обновление организма, систему репарации органов. Его раньше называли «лекарством от старости» именно за функцию самовосстановления организма. Показано, что грызуны могут спать и при низкой, и при высокой концентрации мелатонина. В связи с этим, можно сказать, что у некоторых животных мелатонин не связан с циркадными ритмами. Поэтому изучение роли этого гормона довольно сложно и требует подбора видов животных, которые спят так же, как люди, то есть ночью (например, лабораторные рыбы и приматы).

Конечно, функция эпифиза не ограничивается сном. Есть теория, что мелатонин настраивает четкость работы нейроэндокринной системы, то есть заставляет гормоны слушаться рецепторов. Таким образом, эпифиз настраивает чуткость рецепторов. Он настраивает все основные гормоны (половые, кортизол и др.). Показано, что истощение мелатонина приводит к слишком поздней выработке гормонов в ответ на, например, снижение концентрации определенного вещества. Это проблема для людей, живущих на крайнем севере, поскольку у них день длится много месяцев, и мелатонин в этот момент практически не вырабатывается. Чтобы он вырабатывался, нужна практически полная темнота. Поэтому спать при включенном свете — это серьезный удар по настройке работы эндокринной системы, который может провоцировать бессонницы и депрессии, которые лечатся простым выключением света на ночь в течение одного-двух месяцев.

## Мамиллярные (сосцевидные) тела

Данная структура входит в круг Пейпица (круг памяти, круг эмоций). Эмоции и память – это неразрывные вещи (без эмоций нет памяти, а память всегда сопровождается





эмоциями). Эмоции сравнивают ожидаемый и получаемый результаты. Если результат больше, чем ожидался, то эмоции положительные, если меньше, то отрицательные. Разница же откладывается в виде памятного следа.

Ядра сосцевидных тел имеют прямой вход от обонятельного тракта. Повреждение мамиллярных тел, лежащих на поверхности, ведет к угнетению распознавания запахов. Также снижается или извращается половое поведение, что также тесно завязано на эмоциях. У животных половое поведение всецело связано с обонянием (обнюхивание). Каждое животное имеет запрограммированный набор запахов, которые подтверждают пригодность к спариванию. Очень мало животных, у которых спаривание возможно круглый год и не имеет сезонности, поэтому быстрое распознавание очень важно. У человека также есть эта часть поведения. Многие психологи изучали роль обоняния в привлекательности партнеров, в оценке агрессивности поведения и т.д. Однако, все же у животных эта взаимосвязь развита в разы сильнее. Данные структуры находятся очень далеко от коры, поэтому описанные выше взаимосвязи не осознаются. Поэтому мы думаем, что не ощущаем слабые запахи, хотя на самом деле это не так.

#### Конечный мозг

Обычно под конечным мозгом подразумевают полушария, а именно — кору больших полушарий. Это тонкий поверхностный слой мозга толщиной в несколько мм. Также в конечный мозг входят базальные ядра и белое вещество, которое их соединяет (проекционные и комиссуральные волокна).

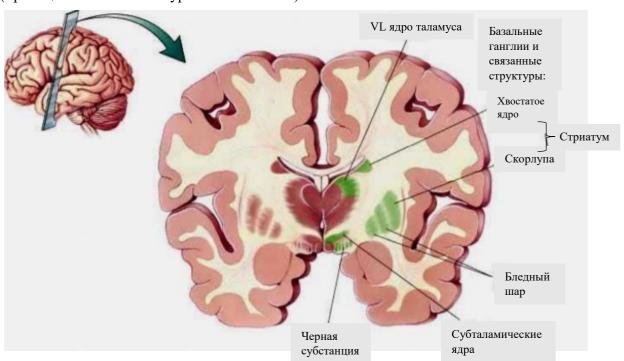


Рисунок 11.5 Поперечный срез мозга (видны базальные ядра и кора)





# Базальные ядра

Базальные ядра парные, лежат в глубине каждого полушария и отделены от полушарий боковыми желудочками (I и II). Базальные ядра включают в себя:

- 1. Стриатум (полосатое тело)
  - Бледный шар
  - Скорлупа
  - Хвостатое ядро
- 2. Ядро ограды
- 3. Миндалины

Хвостатое ядро имеет голову и длинный хвост, который загибается по кругу. Рядом с ним лежат бледный шар и скорлупа. Хвостатое ядро, бледный шар и скорлупа вместе образуют полосатое тело (стриатум). Действительно, на срезах невооруженным глазом можно увидеть полоски, соответствующие чередующемуся серому и белому веществу.

Стриатум вызывает большой интерес, поскольку именно там лежат аксоны дофаминовых нейронов, которые связывают ствол мозга (средний мозг, а точнее – покрышку) с корой больших полушарий, обеспечивая двигательную и эмоциональную целостность поведенческих актов (воля). Измерение концентрации дофамина в этих структурах может, например, отражать уровень депрессивности или шизоидных расстройств, а также различных зависимостей (алкогольной, наркотической).

Основная роль базальных ядер — это организация программ поведения. Если говорить о движениях, это — программирование последовательности движений. С помощью коры больших полушарий мы начинаем думать о том, что мы хотим, например, танцевать. Базальные ядра при этом вспоминают и настраивают последовательности па, которые мы собираемся выполнить. Мозжечок и красное ядро при этом координируют движения разных частей тела, поддерживают тонус мышц и т.д. Спинной мозг переводит всю эту двигательную активность в набор рефлексов (последовательность напряжения сгибателей и разгибателей, шагательный рефлекс и т.д.) на уровне конечных органов — мышц. Таким образом, базальные ядра прямо реализуют общие указания коры. Примерно то же делается на уровне настроения (намерения, эмоции, оценка значимости события). Моторная часть реализации эмоций подлежит контролю со стороны базальных ядер.

# Кора больших полушарий

Кора больших полушарий имеет толщину около 4 мм. Она содержит много извилин – углублений, которые отделяют друг от друга борозды. Борозды можно разделить по функционалу. В классическом варианте борозды разделяются на зоны,





КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА <u>VK.COM/TEACHINMSU</u>

которые, в свою очередь, разделяются на поля. По Бродману этих полей 52. Они отвечают за различные функции.

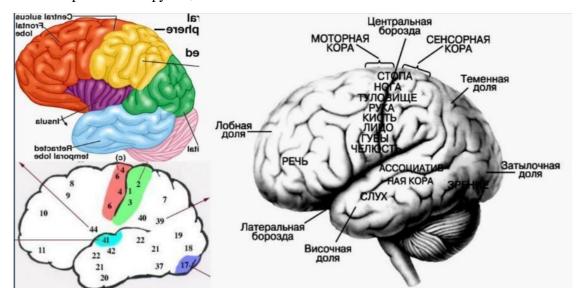


Рисунок 11.6 Разделение коры больших полушарий на зоны и поля

Изображение мозга На рисунке 11.6 весьма усредненное. Эти борозды у разных людей лежат немного в разных местах. Кора больших полушарий разделяется на 5 долей:

- 1. Лобная
- 2. Теменная
- 3. Височная
- 4. Затылочная
- 5. Островковая

В общем, у всех людей затылочная доля отвечает за зрение, височная доля – за слух, задняя теменная — за сенсорное восприятие тела, передняя теменная — за моторику. Передняя часть коры – это ассоциативные зоны, благодаря которым мы думаем и строим логические конструкции. Теменная ассоциативная зона упорядочивает нас в социуме. Именно ей мы анализируем поведение и эмоции других людей. У обезьяны не очень большие лобные доли, однако теменные доли вполне соизмеримы с человеческими. Это означает, что у обезьян прогнозирование поведения соседа и анализ поведения членов группы, развито не хуже, чем у нас.

Островковая кора не видна снаружи мозга. Она лежит под височной долей, завернута внутрь в районе латеральной борозды. Это самая древняя часть коры. Она связана с памятью, эмоциями и тесным образом - с обонянием и таламусом (распознавание образов).

Более подробная разметка коры больших полушарий в определенной степени условно, поскольку у каждого из нас конкретные зоны находятся немного в разных





местах. Эти различия закладываются еще в эмбриогенезе. Также они могут быть связаны с индивидуальным обучением. Более того, при инсульте, когда определенная часть коры отмирает, через какое-то время функция поврежденной части может восстановиться, при этом ее возьмут на себя другие участки коры. Морфология коры обладает очень хорошей пластичностью.

В каждой из долей можно выделить в большей или меньшей степени выраженные зоны. Есть первичные зоны, например, поле 17 в затылочной доле, которое переворачивает увиденное нами изображение.

Для коры больших полушарий можно обозначить проекции для разных частей тела, которые хорошо демонстрирует гомункулюс. Большая часть моторной и сенсорной коры занята проекциями головы (лица, губ и др.), руки, кисти. Остальная часть занята туловищем и нижними конечностями.

К первичным зонам обычно полосками примыкают вторичные. Они превращают увиденные картинки в некие образы, придавая им объем, цвет, форму и др. (если мы говорим о зрении). Часто вторичные зоны находятся на границах. Например, есть зона на границе слуховой и зрительной первичных зон. В центре имеются прослойки ассоциативных зон. Самая большая — это зона впереди. Они не связаны с тем или иным анализатором, и там появляются некие образы, являющиеся синтетической мультимодальной информацией.

# Модульный принцип организации коры

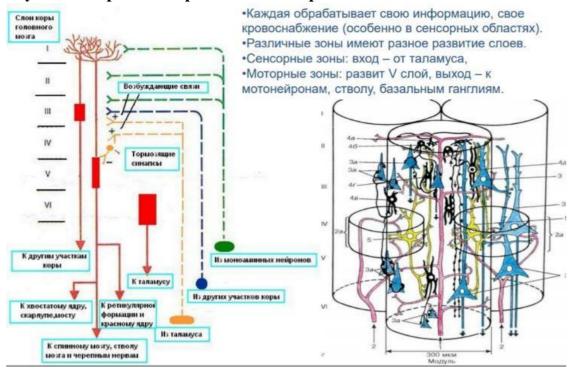


Рисунок 11.7 Строение колонок коры больших полушарий





Достаточно стереотипно выглядят маленькие модули, из которых состоит кора больших полушарий. Мы делим ее по маленьким колонкам. *Колонка* — группа примерно из 1000 нейронов, которые от лежат в тоще коры от внешнего слоя к внутреннему. Они идут однотипными столбиками внутри каждой зоны. Разные колонки между собой никак не общаются.

Каждая колонка слоистая. В сумме колонки образуют около 14 млрд нейронов. Каждый слой имеет важную функцию. Окраска серебрением по Гольджи способствовала настоящему прорыву в нейрофизиологии. При этой окраске черным окрашивается примерно 5-10% всех нейронов по невыясненным до сих пор причинам. Из-за того, что окрашиваются не все клетки, можно посмотреть их структуру и расположение одиночных клеток. На основании окраски по Гольджи было предложено разделение на следующие слои:

### I. Молекулярный слой

Практически не видно тел нейронов, ядра практически не красятся. Снизу сюда приходят длинные аксоны, которые здесь ветвятся и контактируют с дендритами нижележащих слоев.

## II. Наружный зернистый слой

В этом слое появляются мелкие клетки-интеграторы (преключатели).

## III. Наружный пирамидный слой

Нейроны имеют пирамидную форму и небольшой размер. Как сейчас известно, в этом слое осуществляется близкодистантное общение. То есть аксон все равно уходит в белое вещество, переходя в другую колонку.

#### IV. Внутренний зернистый слой

В зрительной коре этот слой сильно развит и делится на 4 подслоя. Это указывает на то, что данная часть занимается распознаванием входного сигнала. Здесь находятся клетки-зерна, которые получают информацию от наружного (молекулярного) слоя и обрабатывают ее.

## V. Внутренний пирамидный слой

Это самый известный слой. Здесь лежат гигантские пирамидные нейроны Беца. Они могут уходить из коры больших полушарий в спинной мозг и синаптировать непосредственно с мотонейронами скелетных мышц. Эти клетки позволяют нам совершать произвольные движения.

#### VI. Мультиформный слой





Этот слой содержит множество поперечных волокон. Тут достаточно много клеток разной формы, которые осуществляют связь с базальными ядрами и другими структурами.

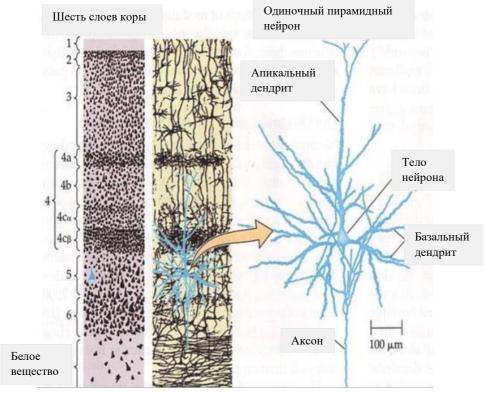


Рисунок 11.8 Клеточные слои коры больших полушарий

В каждой колонке содержится от 100 до 1000 нейронов. Еще раз подчеркнем, что на данный момент считается, что колонки не связаны друг с другом синапсами. Каждая колонка имеет свое кровоснабжение. Таким образом, работающий модуль регулирует кровоток самого себя. Сосуды охватывают клетки-перициты, которые могут расслабляться или сокращаться, изменяя диаметр сосудов каждой работающей колонки. На этом основан метод томографии. Даже в микроскоп видно, что активно работающие области мозга темнеют за счет тока притекающей к ним крови.

Как устроена работа колонки? В верхний (первый и второй) слой идет вход из таламуса (переключатель всех сенсорных путей) на дендриты третьего и пятого слоев нейронов коры. Верхние слои получают входы из моноаминовых нейронов (побуждения), которые не имеют прямых команд на действующие нейроны, а проходят через интеграцию. Как правило, моноаминовые нейроны обеспечивают тонические влияния, доминанту. Из других участков коры входы идут на третий слой коры (в первую очередь) и обеспечивают общение колонок между собой. Выходы из третьего слоя коры идут от малых пирамидных нейронов к другим участкам коры. Из пятого слоя коры выходы идут в спинной мозг, к базальным и ретикулярным ядрам. Это выход не только





из конечного, но и из головного мозга. Локально выходы из шестого слоя коры идут, в первую очередь, к таламусу.

Колонки достаточно однотипны. Они могут быть разного размера, однако модульность строения коры очень четко прослеживается. На этом основании в 2000-х годах была выдвинута новая теория работы мозга, на которой базируются нейрокомпьютеры. До этого компьютерная схема работы мозга себя не оправдывала. Повидимому, мозг работает не совсем как компьютер, однако, эта новая модель лучше отражает происходящие в нем процессы.

Каждая колонка имеет входной сигнал, который она перерабатывает. Затем она отправляет этот сигнал не только к следующей колонке более высокого уровня, но и обратно к той колонке, которая изначально посылает ей этот сигнал. При этом колонка меняет свои свойства, например, усиливая свою работу при должном возбуждении. Таким образом, колонка запоминает, что ее стимулировали и становится более активной.

Достаточно давно в математике была разработана система скрытых моделей Маркова, которая, однако, только в последнее время получила свое математическое и даже материальное подтверждение. Идея этих моделей состоит в том, что мы не знаем о состоянии каждой из колонок (в нашем случае), мы имеем только некие результаты. Мы знаем, что при взаимодействии колонок каждая из них дает некий результат, передавая его дальше и обратно, при этом меняя свое состояние, например, на более активное (вероятность перехода из состояния 1 в состояние 2 увеличивается). В этом и есть «скрытость» данной модели. Пока мы не запустим сигнал, мы не узнаем, в каком состоянии находится структура. Проверив ее, мы ее изменим, но узнаем, что у нее есть некая вероятность возбуждения и активации следующей структуры.

Допустим, мы в первичную или вторичную звуковую кору подаем сигнал, соответствующий звуку «у». Она передает сигнал в систему выше, при этом активируясь. Следующий сигнал, который соответствует букве «а», будет с большей вероятностью приходить на выходной узел, чем сигнал от другого звука, например, «тэ». Поэтому, получив звук «у», вышележащий ассоциативных узел будет ожидать с большей вероятностью появления буквы «а» (слово «уан» («опе»)), чем «тэ». Поэтому мы каждый раз предсказываем получаемую далее информацию, и, если она совпадает с ожидаемой, то работа не происходит. Основная обработка информации заключается в сравнении предполагаемой информации и получаемой. Если мы много раз после «у» будем говорить «т», произнося другое слово, то у нас будет появляться другая связь между «у» и «т», в результате чего мы выучим другое слово. Таким образом, мы будем распознавать не только «уа», но и «ут». Далее по тому, какой сигнал будет следующем, мы будем делать новые выводы об ожидаемой информации. Таким образом, обратная связь и изменение своей активности — есть суть машинного или человеческого обучения и в какой-то степени разума.





Мы знаем, что подкрепление неразрывно связано с обучением. Подкрепление — это и есть усиление чувствительности часто работающих структур. Если мы через колонки коры будем получать какой-то результат, то вероятность возбуждения данной цепочки, станет больше, поскольку ее участники будут более активными по сравнению с соседями. Если в случае появления возбуждения в определенной структуре у нас возникнет боль или иные неприятные ощущения, то соседние нейроны будут вытормаживать эту структуру. Соответственно, у нас увеличится вероятность переключения при входе возбуждения именно того нейрона, который в прошлом привел нас к какому-либо подкреплению. Таким образом, мы имеем память, которая в данном случае рассматривается как изменение свойств колонки в результате получения ей определенных сигналов, а также отрицательное или положительное подкрепление, которые неразрывно связаны между собой на структурном уровне. В итоге даже слабый сигнал приводит нас к получению определенного результата. Если мы получаем неправильный результат, то со временем у нас начнут возбуждаться другие структуры, которые будут приводить к другому результату.

Нейрофизиологи проводят опыты со стимулированием различных зон мозга. При этом они смотрят, к какому результату приводит такое точечное воздействие (что видит человек, говорит). Если стимулировать переднюю часть теменной коры, то у нас будут дергаться определенные мышцы и изменяться ощущения в различных частях тела. При стимуляции ассоциативных зон человек будет видеть различные образы.

В нижней части височной коры были найдены так называемые «нейроны моей бабушки». При стимуляции конкретной точки (группы нейронов) человек начинает видеть другого человека. При стимуляции другой точки возникает образ другого человека. Был сделан вывод о том, что именно в этом месте у нас хранится память о людях, которых мы видели. Несмотря на такие удивительные результаты, было показано, что люди, которые перенесли инсульт в этой зоне, какое-то время действительно не узнают многих людей, однако, постепенно функция узнавания восстанавливается. Это говорит о том, что не всегда именно эта зона ответственна за хранение памяти о лицах. Более поздние данные показали, что действительно в этой области находятся нейроны-интеграторы. Однако, сами по себе они не несут информации о людях. Они собирают из разных отделов памяти информацию об определенном человеке. Эти нейроны могут собрать информацию о разных людях по ситуации. Они являются командными нейронами высшей категории, которые, однако, не несут в себе информации о конкретном человеке. Их функция – сбор информации, а не хранение. Эту функцию при необходимости могут брать на себя нейроны из других участков коры.

Сейчас говорят о том, что в разных зонах коры есть так называемые *энграммы*, каждая из которых добавляет какую-то часть информации про определенного человека. Когда информация собирается вместе, происходит узнавание человека. Это распознавание, в свою очередь, распознают нейроны нижней части височной коры.





Информационный след укладывается в мозгу за счет того, что информацию, которую мы внимательно воспринимали, начинает циркулировать между ассоциативными зонами, повышая активность колонок, которые работают в этот момент. Таким образом, повышается вероятность срабатывания этих колонок (путей) при новом восприятии этой информации. Далее у нас группируются временные сети, которые сообщают интеграторам о том, что информация не новая (например, знакомое лицо).

Таким образом, если повреждается часть этих нейронов, то другие части, которые также хранят информацию об этом образе (энграммы) подсказывают нам, что информация все же уже встречалась нам ранее. Мозг, в свою очередь, достраивает образ. Некоторые психотерапевты применяют приемы, при которых подменяют часть воспоминаний человека, который помнит что-либо неточно. При этом информация, которая когда-то хранилась в других местах, механически укладывается в новые нейроны. Такие многократные воспоминания в новом контексте могут способствовать избавлению от невроза, паники и других расстройств. Этим также пользуются СМИ.

## Функции коры

- 1. Движение:
  - Тела (проекции в пре- и постцентральной извилине человечек Пенфильда)
  - Письмо, речь (зона Брока)
- 2. Восприятие (зрение, слух, обоняние, осязание, вкус), понимание речи, чтение (зона Вернике, близка к зрительным зонам)
- 3. Эмоции + память (круг Папеца, лимбическая система):
  - Декларативная (гиппокамп, сосцевидные тела)
  - Процедурная (миндалина, мозжечок)

У нас, как и у всех европейцев, буквы обозначает звуки, следовательно, мы пишем по буквам. Эта деятельность связана с левым полушарием, поскольку там у нас лежит зона произнесения букв. Многие азиатские народы пишут иероглифами. Можно сказать, что они пишут картинками. При таком письме в работу сильно включается правое полушарие, а не зоны речи.

Циркуляция возбуждения при запоминании затрагивает колонки, как мы смотрели ранее. Возбуждение ныряет вглубь, затрагивая базальные ядра и более глубокие структуры. Эту циркуляцию обеспечивает лимбическая система. В ней есть разные круги, ответственные за декларативную память (связана с речью) и процедурную (связана с движениями, эмоциями). Действительно, это два разных вида памяти, за которые отвечают разные структуры.

Зачем человеку два полушария? Давно известно, что полушария не копируют друг друга. Также давно известно о таком феномене, как латерализация - разделение функций





между правым и левым полушарием (центры письма и речи у правшей-европейцев находятся слева, у них левое полушарие доминирует). Левое полушарие имеет акцент на логике, словах. Можно сказать, что в европейском обществе доминирует левое полушарие. Правое полушарие имеет акцент на образах, пространстве, эмоциях. Оно принимает решение одно из двух, объясняет поведение — доминирующее. Правое полушарие очень внимательно к деталям. Левое полушарие при анализе отсекает детали, упрощает картину, создавая модели и логические цепи. Правое же полушарие анализирует детали (рассматривает контекст) и сравнивает их, помогая левому полушария в выборе логической цепи.

Таким образом, решение — это программа поведения, которую будут реализовывать базальные ядра. Его принимает либо правое, либо левое полушарие. Однако, трактует это поведение с помощью логических цепей обычно доминирующее левое полушарие, даже если оно принято правым полушарием.

# Круг Папеца (лимбическая система), центр сознания

Представим, что наши ассоциативные зоны коры получили какую-то информацию (предположим, зрительную). Эти зоны активируют поясную извилину, которая прилегает к гиппокампу, и он, в свою очередь, опять активирует поясную извилину, после чего начинает возбуждаться более широкий круг структур. В частности, активируются мамиллярные тела, миндалина (выбирает эмоции — положительные или отрицательные), прилежащее ядро (взвешивает силу эмоций), гипоталамус (не только участвует в осуществлении эмоции, но и подбирает нужные гормоны, которые должны сопровождать данную эмоцию). В процессе раскручивания вовлекаются ассоциативные зоны коры, которые запоминают каждую частицу информации разной модальности. Таким образом, формируется эмоционально окрашенное воспоминание. Когда идет получение новой информации, то она сравнивается с тем, что уже хранится в памяти, и рождается мотивация как потребность в повторении возбуждения данного круга.

Ключевой момент в круге Папеца – работа глуаматергических нейронов. Они содержат NMDA-рецепторы, которые выбивают магниевые заглушки при такой постоянной циклической тренировке.

В какой же структуре мозга находится сознание? Этот вопрос пока не решен. Во фронтальную и префронтальную кору можно поместить логику, но не сознание. Повидимому, его вообще нельзя поместить в отдельную структуру. На данный момент разработано несколько теорий по данному вопросу.

Одна из таких теорий — открытие веретенообразных нейронов в разных структурах коры. Они есть и в префронтальной, и в поясной, и в височной коре. Они имеют очень большие размеры. Их тяжело отнести к какой-то определенной структуре, поскольку их отростки могут распространяться в самые разные зоны. Аксоны этих





нейронов могут уходить в ствол мозга. Показано, что у человека таких нейронов несколько сотен, у обезьян — десятки, у крыс и собак еще меньше. Показано, что повреждение данных нейронов по ряду признаков лишает животного самосознания. В частности, некоторые животные перестают узнавать себя в зеркало. Тем не менее, сейчас эти данные не подтверждены и требуют проверки.

Некоторые исследователи помещают центр сознания не в кору, а в нейроны ретикулярной формации, которые получают сигналы, в частности, от веретенообразных нейронов. Есть данные, которые показывают, что повреждение ретикулярных ядер ствола мозга всегда приводит к необратимой потере сознания. Ученые, которые в данном вопросе делают акцент на стволе мозга, говорят, что кора — это всего лишь калькулятор, которым пользуется сознание для разных целей. Они считают, что самоидентификация — это древняя функция, которая в простом виде есть у разных видов животных.

# Белое вещество больших полушарий

Роль белого вещества — это связь между структурами головного мозга. Говоря о морфологии, можно сказать, что в мозге есть мозолистое тело, которое соединяет полушария. Раньше его хирургически рассекали у шизофреников, чтобы правое полушарие не мешало левому принимать решения и правильно объяснять свое поведение. Это в какой-то мере помогало больным людям, но структура их поведения сильно обеднялась.

Свод мозга соединяет гиппокамп с сосцевидными телами и гипоталамусом, которые входят в круг Папеца. Радиальные волокна связывают воедино спинной мозг с корой больших полушарий.





# Лекция 12.

# Анализаторы (общая характеристика)

В анализаторы, помимо органов чувств, входят нервные волокна, которые проводят информацию к нервным центрам, которые также входят в понятие «анализаторы». Анализаторы бывают следующими:

- Зрительный (ведущий у человека)
- Обонятельный (хорошо развит у многих позвоночных)
- Слуховой (хорошо развит у хищных и многих птиц)
- Тактильный (механорецепторы, болевые, температурные, некоторая часть хеморецепторов)
- Вестибулярный (начальный отдел реснитчатые клетки, лежащие в полукружных каналах внутреннего уха)

Функции анализаторов:

- Восприятие сигнала
- Передача сигнала
- Обработка сигнала

Принципы строения анализаторов:

- Многоэтапность (несколько переключений между клетками при обработке информации)
- Многоканальность (потоки информации часто перекрещиваются)
- Повышение числа клеток в каждом следующем уровне обработки информации (кроме зрительного анализатора). Иначе это называется дивергенцией. Это требуется для анализа и обработки информации.
- Избирательность. Если мы надавим на глаз, то мы почувствуем неприятные ощущения и «искры из глаз», что будет являться неизбирательным сигналом. Глаз избирательно воспринимает фотоны света, причем с очень высоким разрешением (он может увидеть несколько фотонов и воспринять их как точку).

# Рецепторы

Все рецепторы можно разделить на две большие категории:

- Первичные
- Вторичные

Первичные рецепторы – это, в первую очередь, болевые волокна. По сути, они являются отростками нервных клеток (веточками дендритов), которые иногда покрыты





капсулой. Именно эти отростки воспринимают информацию. Определенное изменение приводит к появлению рецепторного потенциала – плавной волны возбуждения, которая далее распространяется по дендриту, превращаясь в потенциал действия. Групп первичных рецепторов мало, однако, основную часть тактильной информации мы получаем как раз через эти свободные нервные окончания, которых в 9 раз больше, чем остальных механорецепторов. Они лежат в верхних слоях дермы и реагируют на малейшие повреждения кожи.

Механорецепторы могут находиться как в больших, так и в малых капсулах. Размер капсулы влияет на то, какой силы воздействие будет чувствовать данный рецептор и на то, как быстро он будет адаптироваться (неподвижное прикосновение, движущийся предмет).

Часть хеморецепторов также относится к первичным рецепторам. Эти первично чувствующие рецепторы лежат в вомероназальном органе. Они необходимы для распознавания запаховых меток. В среднем позвоночные животные могут распознавать 10 молекул на 1 см². У человека рецепторный потенциал и восприятие сигнала не всегда согласованы. Ранее (см. Лекцию 11) было сказано, что мы можем рецептировать запахи, не осознавая их.

Вторично чувствующие рецепторы включают в себя более одной клетки. Одна из них не является нервной. Эти клетки устроены специальным образом, и в ответ на сигнал они генерируют сначала рецепторный потенциал (плавная волна возбуждения), а затем в синаптическую щель они выделяют медиаторы, при помощи которых возбуждают дендриты нервных клеток. Таким образом, у нас имеется переключение с рецепторных клеток на нервные. Ко вторично чувствующим хеморецепторам относятся вкусовые рецепторы на языке и небе, а также рецепторы анализа крови, которые находятся в стенках артерий, в частности, в дуге аорты, в каротидном синусе, в сосудах продолговатого мозга. Там они меряют кислотность и/или уровень глюкозы. Терморецепторы также относятся ко вторичным. Их делят на несколько групп (упрощенно):

- Холодовые
- Тепловые

Эти рецепторы имеют максимум в противоположной точке. У тепловых рецепторов есть пик чувствительности при холоде, а у холодовых – при высокой температуре. Именно поэтому при растирании снегом кожи мы чувствуем жжение, в ответ на которое наши сосуды расширяются, хотя должно наблюдаться обратное. Также данные рецепторы при определенных пороговых значениях температуры (56 градусов) начинают функционировать как болевые. У многих рептилий чувствительность температурных рецепторов развита значительно сильнее, чем у нас. Змеи охотятся при





помощи терморецепторов. Они могут распознавать перепады температуры до 0,002 градуса. Данные рецепторы являются медленно адаптирующимися, поэтому мы никак не можем рецептировать изменение температуры, если она меняется медленнее, чем 2 градуса в час. Именно поэтому люди часто засыпают на холоде и замерзают насмерть, а также перегреваются. При этом у нас не включаются механизмы, защищающие организм от перепада температур (перегрева, переохлаждения).

Вторично чувствующие механорецепторы — это достаточно широкая группа рецепторов, включающая в себя слуховые рецепторы, барорецепторы (находятся там же, где и первично чувствующие рецепторы анализа крови) и проприорецепторы (собственные рецепторы скелетных мышц — мышечные веретена).

Слуховые рецепторы являются достаточно чувствительными. Надо понимать, что в обычной жизни наши рецепторы не обладают максимальной чувствительностью. У слуховых косточек есть собственные мышцы, которые, напрягаясь и расслабляясь, изменяют жесткость и, следовательно, коэффициент усиления сигнала, идущего к внутреннему уху от ушной раковины. Животные обычно направляют уши в ту сторону, откуда идет звук, при этом они, напрягая мышцы слуховых косточек. За счет этого они усиливают идущие к внутреннему уху звуки. Если мы будем максимально вслушиваться, то у нас тоже будут напрягаться эти мышцы, и мы даже сможем услышать тепловой шум воздуха.

Другой механизм усиления чувствительности слуховых рецепторов связан с анализаторной частью. В мозговом конце слухового анализатора стоят фильтры. За счет того, что у нас адаптируются не только рецепторы, но и анализаторная часть, мы не слышим ритмично повторяющихся звуков. Например, мы не слышим шума стука нашего сердца, тикающих часов в комнате. Однако, если ритм поменяется, то мы это сразу заметим.

Фоторецепторы – ведущие рецепторы у человека. У приматов они развиты очень хорошо, хотя и немного хуже, чем у птиц. Апертура нашего глаза (минимальное расстояние между двумя точками, которые мы можем рассмотреть как отдельные) составляет 0,003 мм. Чувствительность наших фоторецепторов настолько высока, что мы можем увидеть зажженную спичку за 80 км от нас, а также некоторые люди могут отличать до 10 млн оттенков.

Работа фоторецепторов требует хорошей настройки. Глаз сильно меняет свою чувствительность при изменении освещенности и цветового баланса. Например, жители Чукотки могут различать до 40 оттенков цвета снега. Доказано, что жители Южных стран не могут похвастаться способностью различать такой широкий спектр оттенков снега. Однако, если им регулярно показывать картинки с разными оттенками, то спустя время они начинают их различать. Таким образом, клетки сетчатки глаза способны к





переобучению и выделению нужных оттенков. Изменение грубости восприятия идет не только по яркости и четкости, но и по оттенкам.

## Процессы, происходящие в анализаторах

Трансдукция - перевод физической энергии в электрохимический ответ нейронов (рецепторный потенциал Ca2+). Далее происходит кодирование - отражение соответствия различных аспектов физического стимула в активности той или иной части нервной системы. При этом волна деполяризации превращается в частотный код. При этом наблюдается тоническая пачечная активность нервных клеток.

Общий принцип работы анализаторов описывается законом Вебера-Фехнера. Изначально было известно, что прирост нагрузки, деленный на исходную нагрузку – это константа:

$$\frac{\Delta S}{S} = const$$

То есть если мы держим груз весом 1 кг, и к нему прибавляем еще груз в 50 гр, то мы чувствуем эту прибавку. Если мы держим груз весом 5 кг, то мы не почувствуем прибавки в 50 гр. Чтобы почувствовать такую же прибавку в нагрузке, мы должны прибавить 250 гр к 5 кг. Уточненная версия этого закона состоит в том, что прирост не просто меняется, но и у любого анализатора есть порог (b) чувствительности. Прибавку в весе меньше 3 гр мы не почувствуем. Также есть коэффициент усиления (a). При равной прибавке одни рецепторы начинают активироваться гораздо сильнее, а другие – слабее. Таким образом, формула выглядит следующим образом:

$$E(ощущение) = a * logS + b$$

Таким образом, при достижении больших сил воздействия логарифмическая кривая чувствительности уплощается и выходит на плато. Механизмы выхода чувствительности рецепторов на плато – это адаптация рецепторов. У разных рецепторов есть разные механизмы адаптации:

- «Выгорание» пигмента (распад родопсина в фоторецепторах)
- Открытие Кса+ каналов
- Десенситизация нервных центров (потеря чувствительности дендритов в нервных центрах)

Все рецепторы способны к адаптации. Виды адаптации:

- Медленная (вестибулярные, проприо-, боль; минутный диапазон адаптации)
- Средняя (зрение, часть тактильных рецепторы прикосновения, сухожильные, термо-)
- Быстрая (вибро-, тактильные)





Не существует рецепторов, которые держат одинаковую частоту при одинаковом воздействии. Когда к нам прикасается что-то, то у нас сначала срабатывают все рецепторы: и медленные, и средние, и быстрые. Мы очень четко ощущаем контур прикосновения (это зависит от рецептивного поля, то есть от места прикосновения). Далее у нас очень быстро отключаются виброрецепторы. Если что-то медленно движется по телу, то это чувствуют только тактильные рецепторы. Если это что-то замирает, то выключаются быстрые компоненты. Если что-то движется очень быстро или проникает в кожу, то мы чувствуем быструю компоненту. Щекотка, например, запускается виброрецепторами. Это один из видов болевых воздействий. Смех вызывает то, что параллельно не включаются болевые волокна. Как известно, смех – это боль, которая не состоялась. Таким образом, путем различий в скорости адаптации различных рецепторов мы можем довольно тонко разделять подвижные и неподвижные предметы.

Другое следствие адаптации рецепторов – отсутствие объективного восприятия реальности. Мы постоянно адаптируемся под контекст различных ощущений. Существует масса опытов на эту тему.

# Обонятельный анализатор

Первично чувствующие обонятельные рецепторы находятся в вомероназальном органе и представляют собой дендриты. Вторично чувствующие обонятельные рецепторы представляют собой рецепторные клетки, каждая из которых заточена под свой вид пахучих молекул. При связывании пахучей молекулы с соответствующим рецептором классическим путем через аценилатциклазный каскад происходит открытие кальциевых каналов, в результате чего возникает рецепторный потенциал, который затем быстро блокируется через кальций-зависимые хлорные каналы и через активацию Na-Ca-насоса, который восстанавливает баланс ионов в клетках.

К чувствительным обонятельным рецепторам подходят через кость дендриты обонятельного нерва. Здесь, как и в глазу, имеется реципрокное торможение, необходимое для контрастирования и подчеркивания различных запахов. Как правило, пахучими молекулами являются короткие жирные кислоты. Все запахи являются результатом взаимодействия различных пахучих молекул.

Информация от дендритов нейронов идет по обонятельной луковице. Далее она расходится в разные структуры. Небольшая часть идет в передний мозг. Однако, большая часть через пелиформную кору, обонятельный бугорок идет в круг Пепеца. Таким образом, при обработке большей части обонятельной информации у нас не задействуются ассоциативные зоны коры.

Интересная особенность нейронов обонятельных луковиц состоит в том, что они могут делиться во взрослом состоянии. В норме эти нейроны и рецепторные клетки





спокойно восстанавливаются, однако, если мы вдыхаем какое-либо агрессивное вещество, и они повреждаются.

Медиатор, передающий информацию на обонятельные клетки, а с них - на нейроны — это дофамин. Поэтому хорошим маркером развития паркинсонизма является потеря обоняния. При шизофрении запаховое восприятие также изменяется. Довольно любопытно, что есть модели, при которых мышам выжигают обонятельные луковицы, например, уксусной кислотой, после чего у них начинают специфически выгорать структуры среднего мозга, ответственные за болезнь Паркинсона.

Есть гипотеза о том, что мы можем ловить запаховые маркеры смерти, которые приводят к дегенерации мозга, причем это не обязательно паркинсонизм. Это также относится к болезни Альцгеймера. Однако, это пока что всего лишь одна из множества теорий, не имеющих подтверждения.

Вомероназальный орган имеет несколько иные пути у человека, чем у животных. Некоторые исследователи сомневаются в том, что он вообще есть у человека. Пути от вомероназального органа идут в обонятельный бугор через свод, а затем – в кору. Точные пути на данный момент не прослежены.

# Зрительный анализатор

Зрительный анализатор - это ведущий и наиболее сложный анализатор у человека. У грызунов, в отличие от человека, доминирует обонятельный анализатор, что необходимо помнить при работе с ними в качестве лабораторных моделей. Зрение у грызунов устроено совершенно иначе, чем у человека. Глаза у них смотрят в стороны, поля зрения практически не пересекаются. Крыса должна рассматривать как можно больший сектор для того, чтобы увидеть потенциального врага (глаз жертвы). Мы же имеем скорее глаз хищника (бинокулярное зрение), и смотрим мы скорее в точку. У нас хорошо развито желтое пятно — участок на сетчатке, при фокусировке пучка света на котором мы получаем наиболее четкую картину (хорошее разрешение). Крыса видит в фокусе всего на 2,5-3 метра. В отличие от человека, крыса является бихроматом, то есть она не видит красного света.

Глазное яблоко — это капсула, заполненная плотным стекловидным телом, представляющим собой прозрачный гель. Снаружи глазное яблоко покрыто склерой. В передней части склера прозрачная и называется роговицей (прочность не изменяется). Изнутри склера покрыта сетчаткой — слоем, перерабатывающем световую информацию и содержащим фоторецепторы. Ближе к склере проходят сосуды (сосудистая оболочка). Таким образом, мы видим сквозь капиллярную сеть. Гипертоники при повышении давления видят бегущие пятнышки (если они не цветные, то это давление до 180, если цветные (красные), то более 180). С задней стороны лежит желтое пятно — место максимальной четкости, про которое была речь выше. Также тут лежит слепое пятно. В





этом месте сосуды и нерв уходят внутрь, поэтому здесь нет фоторецепторов. Таким образом, мы всегда не видим определенную часть картины.

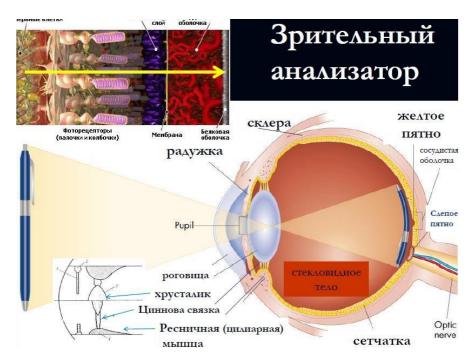


Рисунок 12.1 Строение глаза

Спереди роговица разделяется на саму роговицу и радужку — слой окрашенных клеток, который с помощью мышц может становиться больше или меньше. Внутри радужки есть дырка — зрачок. Он позволяет большему или меньшему количеству света попасть на линзу. Эта линза (хрусталик) довольно упругая и висит на цинновых связках, которые, в свою очередь, крепятся к ресничной (цилиарной) мышце. Если мышца напряжена, то валик становится круглым, за счет чего диаметр мышечного кольца становится меньше. Циннова связка становится расслабленной, и упругий хрусталик стягивается, становясь толстым и более округлым. В таком виде он больше преломляет свет, что способствует более близкой к сетчатке фокусировке света. Если мышца расслабляется, то кольцо увеличивается, растягивается циннова связка, за счет чего растягивается хрусталик. Это позволяет нам смотреть вдаль.

В сетчатке глаза больше клеток, чем в зрительном нерве, что является исключением. В эмбриогенезе глаз формируется из пузырька нервных клеток. По сути, глаз — это часть мозга, залезшая в яблоко. Поэтому в сетчатке до 130 млн клеток, часть из которых — рецепторные, не являющиеся нервными. Также здесь лежит 3-4 вида нервных клеток, представляющих собой выпячивание нервной ткани в глаз. Это центр обработки сигнала, работающий за счет дивергенции. Поэтому зрительный нерв состоит из отростков меньшего числа клеток.





Свет идет через нервные клетки, далее через синапсы и тела чувствительных клеток, попадая на палочки и колбочки. Они, в свою очередь, имеют верхние части, которые погружены в пигментный эпителий, который все время «откусывает» кончики этих клеток, поскольку последние постоянно изнашиваются и вновь синтезируются с противоположной стороны. Таким образом, идет постоянное обновление палочек и колбочек, что делает их повреждения обратимыми.

Вегетативные симпатические и парасимпатические волокна регулируют просвет зрачка. Симпатические волокна приводят к расширению зрачка, а парасимпатические — к сужению. При закапывании в глаза атропина зрачок временно расширяется, блокируя парасимпатическое воздействие. Зрачковый рефлекс на боль, обусловленный активацией симпатических волокон, приводит к сужению зрачка.

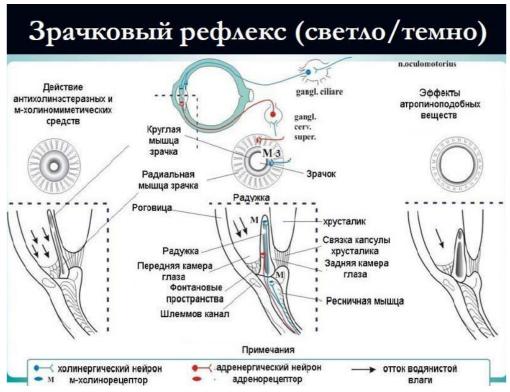


Рисунок 12.2 Зрачковый рефлекс

Зрачковый рефлекс необходим для того, чтобы интенсивный свет не засвечивал сетчатку, и чувствительность глаза сохранялась. Переключаясь в ганглиях, отростки ВНС подходят в глазу. Через мускариновые М3-рецепторы происходит сужение зрачка. При этом происходит перемещение окна к внутренней части глаза. Таким образом, у нас происходит изменение объема камеры глаза перед хрусталиком, которая уменьшается при сужении зрачка. Происходит выдавливание жидкости из глаза и его промывка, освежение раствора в передней камере. Это необходимо, поскольку в этой части нет кровотока, и это единственная возможность сменить раствор, наполненный метаболитами. Именно поэтому вредно долго смотреть на ярко освещенный экран.





Необходимо периодически отвлекаться и смотреть на что-либо темное, чтобы промывать водянистую влагу.

Аккомодация – это приспособление глаза к видению разноотдаленных предметов. Она происходит за счет изменения тонуса цилиарной мышцы, которая растягивает цинновы связки. При напряжении этой мышцы она утолщается, и диаметр кольца становится меньше (см. выше). Этот процесс регулируется парасимпатикой через М3-холинорецепторы. Когда мы смотрим вблизь, через парасимпатическое волокна происходит сокращение этой мышцы и округление хрусталика. Когда мы смотрим вдаль, то через бета-2-адренорецепторы (тормозные) происходит расслабление цилиарной мышцы, за счет чего хрусталик уплощается.

В связи с этим у людей часто возникает непонятная проблема близорукости и дальнозоркости, которая связана с тем, что работа симпатических и парасимпатических нейронов неправильно сокращает и расслабляет цилиарную мышцу. В первую очередь, это происходит через короткий рефлекс ядра глазодвигательного нерва. По тому, насколько четкое у нас изображение, этот рефлекс изменяет напряжение цилиарной мышцы. Наведение на резкость происходит не сразу. Этот рефлекс устанавливается по информации о контрастности изображения, идущей в кору. С одной стороны, это очень простой трисинаптический рефлекс. С другой стороны, он часто дает сбой.

У близоруких людей происходит недонатяжение цинновых связок, за счет чего хрусталик слишком сильно округляется. Изображение фокусируется ближе, чем на сетчатке. Если предмет находиться близко, то человек его видит, поскольку лучи идут из точки. Если же предмет находится далеко, и лучи идут параллельно, то изображение фокусируется ближе, чем нужно. Важно, что при этом форма глаза не меняется. Изменение глубины фокуса происходит в гораздо большем диапазоне, чем размер глаза.

У дальнозорких людей изображение фокусируется за сетчаткой. Поэтому параллельные лучи от далеко расположенных предметов фокусируются нормально. А те предметы, которые находятся вблизи, дальнозоркие люди видят за фокусом.

Причина неправильной фокусировки до сих пор не вполне объяснена, несмотря на широкую распространенность. Дальнозоркость и близорукость лечат с помощью надсечки мышц, что изменяет их работу. Также хирурги надсекают связки для того, чтобы у близоруких людей хрусталик становился более плоским. Однако, у существенной доли пациентов спустя время зрение вновь возвращается на прежний уровень.





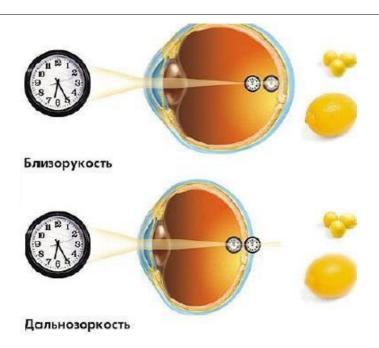


Рисунок 12.3 Нарушения фокусировки изображения

## Фоторецепторы, строение сетчатки

Фоторецепторы выхватывают только небольшую часть спектра всего излучения. Видимый свет имеет очень ограниченный диапазон длин волн — 400-700 нм. Тем не менее, некоторые животные способны видеть в ультрафиолетовом диапазоне (некоторые птицы, черепахи, рыбы). Некоторые животные не способны видеть красный свет, а другие могут видеть даже инфракрасную часть спектра излучения.

Возможность видеть различные цвета достигается с помощью разнообразия колбочек, которые находятся в сетчатке. У человека есть три основных вида колбочек (трихроматизм). Основная часть — это синие, зеленые и желто-красные колбочки. У грызунов нет последнего из перечисленных видов колбочек.

У некоторых животных, которые способны к сезонной смене окраски (например, раба), в определенное время может повышаться экспрессия различных видов колбочек. Таким образом, самки могут лучше воспринимать брачный окрас самцов, появляющийся в период размножения. Также есть данные, показывающие, что при депрессии экспрессия колбочек относительно палочек меньше. Депрессивный человек хуже различает цвета, поэтому мир кажется ему более серым.

Палочки, которые обеспечивают четкость видимого нами изображения и имеют большую плотность расположения на сетчатке, имеют пик восприятия в зелено-синем диапазоне. Чувствительность палочковой системы гораздо выше, чем колбочковой. Поэтому при слабом освещении только палочки способны к восприятию фотонов.





Распределение колбочек на сетчатке неравномерное. В желтом пятне (фовеа), в основном, залегают желто-красные и зеленые колбочки, а синие колбочки расположены по периферии. Если мы видим изображение в хорошем фокусе, то мы будем видеть его, скорее всего, в желто-красной гамме. Это искажает наше цветовое восприятие. Данной особенностью пользуются художники при написании картин. С возрастом клетки сетчатки выгорают, причем, в первую очередь, это касается синих колбочек. Поэтому очень часто картины художников, написанные в разные периоды жизни, различаются по цветовому спектру.

В 5 градусах от желтого пятна лежит слепое пятно со зрительным нервом, к которому приходят сосуды. Желтое пятно отвечает всего за 5% поля зрения человека. Это соответствует ногтю большого пальца, который виден на расстоянии вытянутой руки. Плотность рецепторов в нем в 5 раз больше, чем на периферии.

Наш глаз постоянно совершает микродвижения – саккады, и мозг «склеивает» получаемые изображения в одну четкую картину. Мозг достраивает очень многое в видимых нами изображениях. Это лежит в основе большого разнообразия оптических иллюзий.

Палочки включают в себя цистерны (диски), которые отделены от внешней среды. В колбочках цистерны представлены складками. В остальном строение колбочек идентично строению палочек, за исключением пигмента, входящего в их состав.

Фоторецепторные клетки можно разбить на фоточувствительную часть, энергетическую (содержит множество митохондрий), часть, содержащую ядро и на часть, содержащую видоизмененный аксон (хотя данные клетки и не являются нервными) и синапс особого строения. Синапс содержит срединную пластинку, к которой прикреплены везикулы с медиаторами. Такое строение синапса, по-видимому, обеспечивает синхронность и длительное время срабатывания. В темноте у нас происходит постоянный выброс медиатора и деполяризация фотоэлемента. В ответ на воздействие света этот процесс замолкает. При свете происходит гиперполяризация за счет прекращения натриевого тока. Начинает преобладать фоновый калиевый ток, и происходит восстановление мембранного потенциала. Таким образом, при поглощении клеткой кванта свет происходят следующие процессы:

- 1. Квант света меняет конформацию родопсина
- 2. В ответ на квант света родопсин, распадаясь до ретиналя и опсина, активирует трансдуцин (класс G-белков)
- 3. ά-субединица (+ΓΤΦ) трансдуцина активирует фосфодиэстеразу
- 4. Фосфодиэстераза расщепляет цГМФ до ГМФ
- 5. Снижение концентрации цГМФ закрывает Na+ каналы и гиперполяризует клетку  $(1 \phi o t o H = 1 млн Na+)$





Таким образом, в темноте цГМФ держит открытым Na+ канал на внешней мембране, что делает наружную мембрану деполяризованной. Как только фосфодиэстераза начинает расщеплять цГМФ, Na+-каналы закрываются. Спонтанный калиевый ток реполяризует (или гиперполяризует мембрану). Эти события происходят в мс шкале.

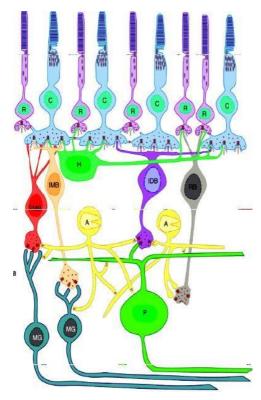


Рисунок 12.4 Клеточные слои сетчатки

После всего вышеописанного происходит синаптическая передача на биполярную клетку сетчатки. Биполярные клетки палочек напрямую синаптируют с ганглионарными клетками, аксоны которых образуют зрительный нерв. Таким образом, у нас идет двухсинаптическая передача сразу в мозг. Мы получаем информацию о том, что определенная часть сетчатки засветилась или затемнилась.

Цветное зрение на данном этапе работает по-другому. От многих рецепторов через биполяные нейроны идет сбор информации на ганглионарную клетку. Таким образом, происходит конвергенция. Сигнал от ганглионарной клетки цветового зрения формируется за счет взаимодействия сигналов от целой группы колбочек.

Важную роль в передаче сигнала играют горизональные клетки. Они обеспечивают латеральное торможение рецепторных клеток, рассмотренное в предыдущих лекциях. За счет латерального торможения происходит контрастирование сигнала на границе света и тени.





Биполярные клетки бывают двух типов: «оп» и «оff». Те клетки, которые получают меньше информации от соседних с точкой квантов света — это off-биполяры, которые обеспечивают гиперполяризацию. Она без искажения передается ганглионарным клеткам. Оп-биполяры имеют более сложный механизм работы. Когда на определенную точку попадает сигнал, при этом попадая также на соседей, то соседи не дают этому сигналу нормально работать. Таким образом, сигнал работает как деполяризующий с окружением гиперполяризующих клеток, которые сами не передают сигнала, но способны к латеральному торможению. Таким образом, у нас есть два разных вида клеток, которые противоположным образом реагируют на точку. Которую они воспринимают. Если поставить эти клетки рядом, то мы получим очень четкую и контрастную картину. Она может быть даже более контрастной, чем в реальности.

Второй слой клеток – амакриновые клетки. Они производят такое же латеральное торможение, как и горизональные клетки, только тормозят они биполярные нейроны. За счет этого сигнал контрастируется на более высоком уровне. На выходе мы имеем не гиперполяризацию, а пачечную точечную активность потенциалов действия разной частоты при разной степени освещенности рецептора. За счет горизонтального торможения мы получаем изменение частоты импульсации по зрительному нерву.

По зрительному нерву, как считается на данный момент, идет информация не просто о поле зрения, которая транслируется на первичную зрительную кору, а информация, разделенная на несколько модулей. Считается, информация, идущая по зрительному нерву, имеет 12 параметров. Вот некоторые из этих параметров:

- Подвижность точки
- Контур предмета
- Размеры предмета
- Глубина предмета
- Взаимное расположение предметов

Таким образом, по зрительному нерву идет достаточно хорошо обработанная информация.

# Путь зрительной информации

Часть информации, идущей по зрительному нерву, нужна для зрачкового рефлекса и аккомодации. Через верхние холмики четверохолмия и ядра глазодвигательного нерва по вегетативным волокнам информация идет обратно в глаз. Другая часть информации, минуя четверохолмие, идет в коленчатое тело. Далее она переходит в первичную зрительную кору (поле 17), где строится перевернутая картинка изображения, увиденного нами.





Благодаря зрительному перекресту то, что мы видим в левом поле зрения одним глазом, попадает на правую часть сетчатки. Эта информация, не пересекаясь, идет в правое полушарие. Аналогичная ситуация у нас со вторым глазом. Таким образом, каждое полушарие воспринимает информацию преимущественно с одного поля зрения.

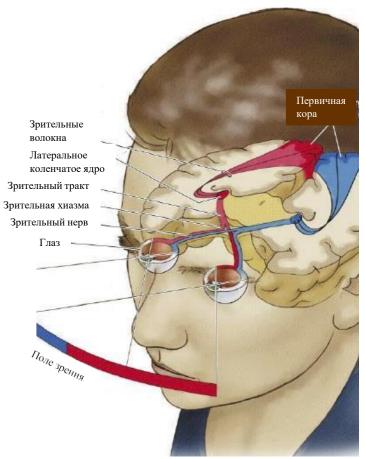


Рисунок 12.5 Зрительный перекрест

# Ощущение и восприятие

Ощущение - процесс, при котором сенсорные рецепторы и нервная система получают и перерабатывают энергию стимулов. Восприятие - процесс организации и интерпретации сенсорной информации, позволяющий нам распознавать значение объектов и событий. Мы склеиваем некий образ на основе того, что воспринималось ранее.

Из первичной зрительной коры информация поступает во вторичные зрительные зоны. Там происходит узнавание объекта. Там происходит также пересечение со слуховой информацией, а также информацией о возможном перемещении объекта и др. Таким образом, идет постепенное разделение потока информации на путь «что» и путь «где». Чем дальше мы уходим в височные доли, тем более полно мы выстраиваем воспринятую информацию в единый образ. Именно тут лежат так называемые «нейроны





моей бабушки», о которых говорилось в предыдущих лекциях. Это путь «что». Путь «где» идет к теменной доле коры больших полушарий. Здесь решат наши ощущения от тела, мышц. Именно здесь решается, как мы будем действовать и манипулировать объектом. Здесь определяется, где и как объект расположен и др.

В инферотемпоральной коре есть специальные нейроны, которые реагируют не на изображение объекта, а на его распознавание. Показано, что мыши, которые имеют большие поля для кормления и должны запоминать много информации, связанной с этим процессом, имеют больший размер инферотемпоральной коры, чем те, которые живут на маленькой территории и питаются более однообразно.

Однако, последние данные показывают, что алгоритм, отвечающий за этот процесс, другой. Действительно, существует распознавание предметов по их зрительному образу. У обезьян измерялась активность нейронов специфических областей, и результаты показали, что они выделяют категории визуальных образов. Некоторые предметы эти животные объединяют по форме, особенно если эти предметы им не особо знакомы. Других животных же обезьяны распознают по другим признакам. Такие признаки называются семантическими (они могут сильно различаться внешне, но попадать в одну категорию). Таким образом, признак, по которому идет определение предметов в категории, не обязательно должен базироваться на сходстве форм.

Для людей наиболее важным категориальным признаком визуального объекта является лицо. Мы все имеем целый набор параметров для распознавания лиц. В первую очередь, это расстояние между глазами, между губами и носом, овал лица и др. Существует такое понятие как «усредненное лицо». Мозг имеет понятие об этом усредненном лице. Далее он сравнивает увиденное лицо с образами, которые хранятся в памяти, а также с усредненным лицом по набору признаков, после чего происходит распознавание. Если он видит, что только часть признаков совпадает с каким-то из образов, то он думает, что лицо похоже на него. Таким образом, идет постоянное сравнение с усредненным лицом. Для каждого из лиц можно также сделать гиперлицо или антилицо. Для обезьян таким признаком распознавания являются ягодицы. Таким образом, не всегда то, что является важным признаком для животных, значимо для людей. Таким образом, по-видимому, есть разные группы «нейронов моей бабушки», в том числе командные нейроны высокого уровня, которые реагируют на совокупность признаков. Однако, категоризация этих нейронов, возможно, имеет более сложный механизм.

## Методы измерения активности мозга

Самый старый и классический метод измерения активности мозга — ЭЭГ (электроэнцефалограмма). С середины 19го века, когда этот метод только появился, считалось, что каждый пик на ЭЭГ означает какую-то мысль. Затем выяснилось, что это совсем не так. Хотя сами волны ничего и не означают, разные их паттерны имеют





значение. Во время активного бодрствования у нас преобладает бета-ритм. Он представляет собой высокочастотные малоамплитудные волны. Когда мы находимся в расслабленном состоянии, то у нас преобладает альфа-ритм, волны которого имеют большую амплитуду, чем у бета-ритма. Это говорит о некой синхронизации работы мозга, хотя и не все исследователи придерживаются этой точки зрения.

По ЭЭГ можно определить локализацию мозговой опухоли. В том месте, где находится опухоль, ЭЭГ будет приглушена. Точечно размещая электроды, можно понять, в каком месте нужно проводить операцию. Также с помощью ЭЭГ можно определять фазы сна. При засыпании у нас появляются высокоамплитудные низкочастотные «сонные веретена» частотой около 8 Гц. Когда мы уходим в глубокий сон, частота волн снижается до 4-6 Гц, а амплитуда увеличивается. Похоже, тут действительно идет синхронизация. Наложив электроды на человека, можно проверить пиклы его сна.

Сейчас с помощью компьютера можно зарегистрировать появление определенных волн, например, бета-волн определенной мощности, то есть появление синхронной вспышки активности. Также можно посмотреть, как эта вспышка распространяется по разным областям мозга. Таким образом, можно косвенно оценить, откуда и куда перебрасывается информация при разных видах активности.

При всей простоте, скорости и иллюстративности метода ЭЭГ, он не лишен недостатков. Один электрод, как бы точно он ни был установлен, регистрирует несколько десятков тысяч нейронов. Это соответствует десяткам колонок, которые могут в один момент заниматься совершенно разными вещами.

На данный момент новой областью развития ЭЭГ является машинная обработка волн, получаемых этим способом. Таким образом, мы можем распознавать паттерны каких-то чувств. Также есть другая любопытная методика, при которой учится не машина, а человек. Он думает о разном и смотрит, как ведет себя машина (что загорается и др.). Он сопоставляет свои мысли с движениями машины. Таким образом, человек мысленно управляет машиной. Это очень важно для парализованных больных, которые не могут двигаться, но находятся в полном сознании. С помощью ЭЭГ они могут даже печатать некоторые буквы.

Другой метод изучения активности мозга, который считался очень обнадеживающим – ЯМР (ядерный магнитный резонанс). В этом методе пускается очень мощное магнитное поле, и диполи воды начинают испускать излучение. Чем больше воды в определенной точке мозга, тем большие изменения мы сможем зарегистрировать. В томографе крутится диск, который сканирует мозг по срезам. Эти срезы сопоставляются, и получается объемная картинка. Мы получаем картинки, в которых отражены активности мозга при разных «мыслях». Это очень информативный метод,





однако он слишком медленный. Он работает в секундном диапазоне. А восприятие и рефлексы происходят в миллисекундном диапазоне.

Важным ограничением изучения мозга, в частности, «чтения мыслей», является индивидуальность мозга. Научившись распознавать мысли одного человека определенным методом, не факт, что у нас получится сделать это с другим человеком.

## Желудочки и оболочки мозга

Всего в головном мозге 4 желудочка. Они представляют собой полости, заполненные ликвором — жидкостью, выполняющую амортизирующую функцию и являющуюся химическим буфером, в который стекают метаболиты.

#### У ГМ есть 3 оболочки:

- 1. Твердая (имеет два слоя: наружный прирос к черепу, а внутренний образует складки)
- 2. Сосудистая (паутинная, содержит сосуды, питающие мозг)
- 3. Мягкая (тонкая мембрана, повторяет рисунок борозд и извилин, над ней находится ликвор)



Рисунок 12.6 Желудочки головного мозга

#### Глия и ГЭБ

Глиальные клетки делятся на множество видов, они составляют 9/10 всех клеток головного мозга. Их функции в мозге очень важны. Давно известно, что они выполняют питательную и опорную функцию, однако это далеко не полный список функций, которые выполняют глиальные клетки. Известны следующие виды глиальных клеток:





- Астроциты (наиболее распространены, осуществляют контакт с капиллярами и нейронами, входят в состав ГЭБ)
- Олигодендроциты (миелиновые оболочки)
- Радиальные клетки (рост нейронов)
- Эпендима (выстилка желудочков мозга)
- Микроглия (аналог макрофагов)

Глия может выделять факторы, стимулирующие рост отростков нейронов. Таким образом, это важный фактор пластичности мозговой ткани и формирования новых связей. Некоторые клетки, которые раньше считались глиальными, оказались предшественниками нейронов. Оказалось, что некоторые клетки выстилки желудочков мозга могут делиться, ползти в нужную структуру и там превращаться в нервные клетки, замещая собой отмершие клетки. Таким образом, утверждение о том, что нервные клетки не восстанавливаются, неверно. Однако, к старости эти клетки, несмотря на то, что сохраняют способность делиться и дифференцироваться в нейроны, начинают делать это не в тех местах, где это нужно, а там, где они поделились. Нарушается способность к ползанию этих клеток. Это затрудняет нормальное обновление нервной ткани.

Микроглия является аналогом иммунных клеток. Эти клетки могут ползать, выпускать псевдоподии и защищать мозг от микроорганизмов, ядов и т.д. После этого они могут выползать в кровоток.

Глиальные клетки секретируют спинномозговую жидкость, которая омывает нейроны и стекает через желудочки в спинной мозг, после чего вытекает, сливаясь с лимфой. Если этот процесс прекращается, то мозг довольно быстро отмирает.

Миелиновые клетки наматываются на аксоны, электрически изолируя их от соседних отростков. Это сильно увеличивает скорость проведения по отросткам.

ГЭБ не дает ненужным веществам попадать в мозг. Он также образован глиальными клетками, о чем было сказано выше. Этанол значительно увеличивает проницаемость ГЭБ. Вообще говоря, ГЭБ состоит из трех главных компонентов:

- Плотные контакты в эндотелии капилляров
- Вещества, секретируемые отростками астроцитов и поддерживающие функцию плотных контактов
- Межклеточные «барьерные энзимы» (они не только сшивают между собой клетки, но и имеют ферментативную активность, расщепляя неблагоприятные вещества, которые случайно проходят через ГЭБ; это иммуноглобулины, МАО и др.)

ГЭБ создает проблему измерения состава крови, в частности, содержания в ней глюкозы и гормонов. Для этого у нас есть специальные *циркумвентрикулярные органы*, в которых барьер сдвинут от капилляров внутрь к нейронам. Они находятся в стволе четвертого желудочка, в гипоталамусе. Барьер в циркумвентрикулярных клетках





#### ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

ЛОВАТЬ МАКСИМ ЛЬВОВИЧ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА <u>VK.COM/TEACHINMSU</u>

обеспечивается глиальными клетками, которые активно выкачивают все лишнее и транспортируют те вещества, которые нам нужны. Данные органы способствуют к рецепции целого набора гормонов, тканевых факторов, цитокинов (они далее могут сигнализировать о системном воспалении) и других веществ.









