



ФАКУЛЬТЕТ
БИОИНЖЕНЕРИИ И
БИОИНФОРМАТИКИ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ. ЧАСТЬ 2

ЛОВАТЬ
МАКСИМ ЛЬВОВИЧ

—
ФББ МГУ

—
КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН
СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ
ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ
СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ.
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ
НА [VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ
ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ,
ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ,
НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ
[VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА
СТУДЕНТКУ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ
ФЕДУЛОВУ КСЕНИЮ СЕРГЕЕВНУ



ОГЛАВЛЕНИЕ

Лекция 1. Железы и их гормоны.....	6
Железы и их функции	6
Гипоталамо-гипофизарная система (ГГС)	6
Нейрогипофиз	8
Аденогипофиз	10
Надпочечники	12
Щитовидная железа	14
Семенники	16
Поджелудочная железа	18
Эпифиз	19
Лекция 2. Эндокринная система	21
Три системы ответа на внешний стимул.....	21
Типы передачи сигнала.....	21
Классы гормональных соединений.....	24
Структура гормона	25
Регуляция эндокринной функции	26
Местная продукция гормонов	28
Транспорт и метаболизм гормонов.....	29
Лекция 3. Кровообращение. Сердце	31
Строение сердца	31
Расположение сердца	32
Кровоснабжение сердца	32
Миокард.....	34
Энергопотребление кардиомиоцита	35
ПД кардиомиоцита	36
Регуляция Са тока сердечными гликозидами	37
Автоматия сердца	38
Лекция 4. Клетки проводящей системы сердца. Регуляция частоты сердцебиения	39
Проводящая система сердца.....	39
Миогенная автоматия.....	40
ЭКГ.....	43
Регистрация ЭКГ	46

Патологические зубцы ЭКГ	47
Лекция 5. Система кровообращения	49
Строение и развитие сердечно-сосудистой системы	49
Типы кровеносных сосудов	49
Давление и скорость кровотока.....	51
Ток крови в артериях.....	54
Строение стенки артерии	55
Строение капилляров	57
Лимфатическая система	60
Ток крови в венах	61
Уровни регуляции просвета сосуда, местная регуляция	62
Нервная регуляция тонуса сосудов.....	66
Кожный кровоток	67
Гормональная регуляция давления	68
Лекция 6. Функции почек	70
Функции почек.....	70
Строение почки.....	71
Строение нефрона.....	71
Образование мочи в нефроне	73
Фильтрация	75
Реабсорбция	76
Транспорт воды.....	80
Лекция 7. Регуляция работы почек.....	82
Концентрирование мочи	82
Регуляция почечного кровотока.....	87
Мишени коронавируса в легких.....	91
Нервные механизмы регуляции	91
Гормональная регуляция.....	92
Альдостерон	92
Вазопрессин	93
Лекция 8. Физиология пищеварения. Часть 1	96
Общие сведения о пищеварительной системе	96
Строение пищеварительной системы	96
Гладкие мышцы	96

Механизмы запуска сокращения гладкой мышцы	99
Сфинктеры пищеварительного тракта	99
Глотание	100
Желудок	101
Нервная регуляция ЖКТ	102
Энтеральная нервная система	104
Электрогастроэнтерография	105
Лекция 9. Физиология пищеварения. Часть 2	106
Слюнные железы	106
Секреция в желудке	106
12-перстная кишка, печень, поджелудочная железа	108
Поджелудочная железа	109
Строение слизистой оболочки тонкого кишечника	110
Пристеночное пищеварение	110
Водный баланс ЖКТ	111
Строение толстого кишечника	112
Регуляция аппетита	113
Лекция 10. Дыхание	114
Этапы дыхания, строение дыхательной системы, дыхательные объемы	114
Дыхательные движения	116
Управление дыханием	117
Строение бронхов и регуляция их просвета	120
Патологии дыхания	121
Регуляция сосудов легких	122
Альвеолы	123
Транспорт углекислого газа и кислорода в тканях и легких	124
Лекция 11. Кровь	127
Функции и состав крови	127
Клетки крови	129
Воспаление	131
Неспецифический (врожденный) иммунитет	132
Специфический иммунитет	133
Кровь, как жидкая ткань	134

Лекция 1. Железы и их гормоны

Железы и их функции

Общая эндокринология говорит о принципах работы гормональной системы, а частная – рассматривает работу конкретных желез внутренней секреции. Эндокринные клетки имеют собственные близкорасположенные кровеносные сосуды. В норме гормоны практически не проникают в забарьерные органы (мозг, глазное яблоко, семенники).

Объединенные и покрытые специальной капсулой клетки, выделяющие гормоны, образуют *гландулярную* часть железы. Если же такие клетки находятся внутри других органов и не имеют четкого разграничения, то они образуют диффузную часть эндокринной системы.

Основные эндокринные железы:

1. Гипоталамо-гипофизарная система (ГГС)
2. Эпифиз (шишковидная железа)
3. Щитовидная, паращитовидная железа, тимус
4. Островковый аппарат поджелудочной железы
5. Коровое и мозговое вещество надпочечников
6. Половые железы (яички, яичники)

Диффузная система включает в себя секреторные клетки, расположенные в следующих органах:

1. Печень
2. Почки
3. Желудочно-кишечный тракт
4. Сердце
5. Сосуды и др.

В целом, эндокринная система включает в себя более, чем 60 гормонов, которые связываются более чем с 20 специфическими транспортными гормонсвязывающими белками. Каждый гормон обычно имеет несколько типов рецепторов, с которыми он способен связываться. На данный момент насчитывается более 200 гормональных рецепторов.

Гипоталамо-гипофизарная система (ГГС)

Гипоталамус – высший центр эндокринной функции организма. Данный орган состоит из нервных клеток, которые могут образовывать синапсы с сосудами и выделять в кровь свои пептидные гормоны. Они либо переносятся кровотоком в переднюю часть гипофиза (аденогипофиз), либо несут свои аксоны в его заднюю часть - нейрогипофиз. Также у гипофиза есть промежуточная часть, которая выражена довольно слабо. Нейрогипофиз и аденогипофиз, слушая команды гипоталамуса, секретируют гормоны, которые поступают в центральный кровоток.

Нейрогипофиз

Другое название вазопрессина – антидиуретический гормон (АДГ). У него есть две основные функции: сжатие сосудов (работает как вазопрессин), а также антидиурез – удержание жидкости в организме за счет препятствования выделения мочи (работает как АДГ). Данный гормон выделяют и паравентрикулярное, и супраоптическое ядро. Когда данный гормон через кровоток достигает почек, то в них он взаимодействует в V2-рецепторами, что запускает аденилатциклазный каскад, приводящий к секреции и экспрессии на мембране клеток собирательных трубочек белков-аквапоринов. В результате, в выносящие почечные сосуды возвращается больше воды. При действии как вазопрессин гормон связывается в сосудах с V1-рецепторами. Это запускает фосфоинозитольный каскад, который запускает сокращение гладких мышц стенок сосудов. Все воздействия АДГ приводят к росту уровня артериального давления. Данная система, связанная с гипофизом, очень важна для поддержания давления при кровопотере.

Параллельно нейроны гипоталамуса в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах, которые выделяют вазопрессин, имеют обычные синапсы и работают как обычные нейроны. Эти синапсы идут в лимбическую систему, где вызывают ускорение формирования памятного следа, пластичность. Благодаря этому то, что вызвало такой эффект в организме, хорошо запоминается, что является основой обучения и дальнейшего избегания опасных ситуаций. Также эти нейроны активируют симпатическую нервную систему: увеличивают питьевое поведение, уменьшают пирогенную продукцию (снижают температуру тела), косвенно усиливают половое поведение. Последнее можно объяснить тем, что у многих примитивных животных риск смерти приводит к побуждению оставить потомство. Нейрональные эффекты имеют рецепторы V1B и V3.

Таким образом, одно и то же вещество в зависимости от типа рецепторов может иметь совершенно разные фармакологические эффекты. Имеет смысл искать селективные ингибиторы и стимуляторы определенных типов рецепторов. Такие работы сейчас активно ведутся.

Выделение окситоцина регулируется также супраоптическим и паравентрикулярным ядрами гипоталамуса. Основная (острая) функция окситоцина – сокращение гладких мышц молочной железы. Выделение молока осуществляется рефлекторно. Когда младенец начинает стимулировать сосок, через ствол мозга (переднелатеральные столбы) идет активация нейронов двух вышеупомянутых ядер. В ответ идет сокращение гладких мышц, окружающих каналы и выдавливание молока из молочных желез. У высших млекопитающих этот процесс происходит не только при физическом воздействии на железу, но и при виде малыша. У многократно рожавших женщин при виде младенца также может выделяться небольшое количество оставшегося молока.

Сокращение протоков желез не приводит к выделению молока, ведь сначала молоко должно накопиться, а этот процесс идет гораздо дольше. Поэтому здесь не нужна такая быстрая прямая связь. При механической стимуляции происходит активация нейронов паравентрикулярных областей гипоталамуса. Они выделяют рилизинг-фактор, который стимулирует выделение тропного гормона – пролактина. Он имеет гораздо более длинную волну концентрации в крови, и он заставляет секреторные клетки активироваться через G-белковый каскад. Это вызывает разрастание и наполнение молочной железы.

Пролактин участвует не только в лактации, но и обладает некоторым контрацептивным свойством. Также он обуславливает чувство удовлетворения женщины от кормления младенца. Пролактин также выделяется у женщины в кровь при оргазме. Этот гормон также увеличивает иммунитет, секрецию сурфактанта в легких. Можно сказать, что он повышает выживаемость и общий уровень здоровья организма. Также пролактин участвует в восстановлении стенок сосудов и в ангиогенезе (прорастании веток новых сосудов, при чем не только в молочных железах).

При кормлении в момент стимуляции механорецепторов соска в кровь выделяется окситоцин (пик). В ответ резко увеличивается давление, молоко даже может начать брызгать. После кормления растет концентрация пролактина, в результате чего железа вновь наполняется. У кормящей женщины необходимо подавить негативные эмоции от кормления, связанные с неудобствами и неприятными ощущениями. Поэтому у нее обычно угнетается память, немного – интеллект, но резко повышается доброжелательность внутри группы. При этом существуют данные, которые говорят о том, что окситоцин повышает межгрупповую агрессивность.

Регуляция лактации

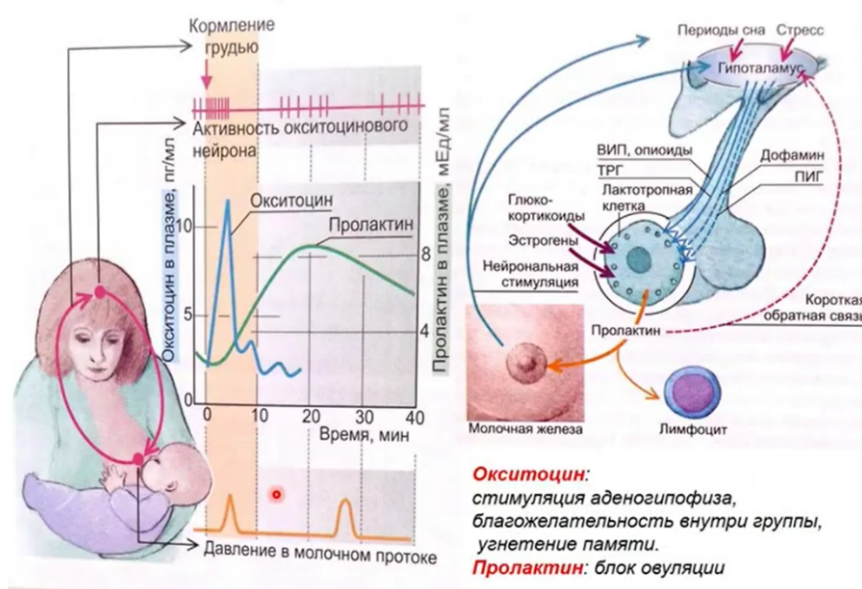


Рисунок 1.2 Гормональная регуляция лактации

Для медленных процессов, которые требуют большего числа согласований, лучше работает аденогипофиз, а для быстрых реакций – нейрогипофиз. На секрецию, например, пролактина влияет очень много других факторов – эстрогены, глюкокортикоиды, опиоиды. Например, дофамин, который в других областях мозга вызывает повышение поискового поведения, отвечает за чувство моторной радости, тормозит работу пролактиновых нейронов. Симуляторы дофаминовых нейронов через торможение пролактина могут способствовать увеличению вероятности зачатия.

Аденогипофиз

Аденогипофиз отвечает за выделение центральных релизинг-гормонов: либеринов (побуждают выделение гормонов) и статинов (блокируют выделение гормонов). На данный момент открыто два основных статина. *Соматостатин* (*пангибин*) тормозит практически все клетки, с которыми он связывается, а также может быть антагонистом других стимулирующих гормонов, в частности, соматотропина и пролактина. Второй статин – дофамин, о чем уже упоминалось выше. Либерины стимулируют секрецию основных тропных гормонов. Поэтому к каждому тропному гормону есть свой либерин (см. рис. 3).

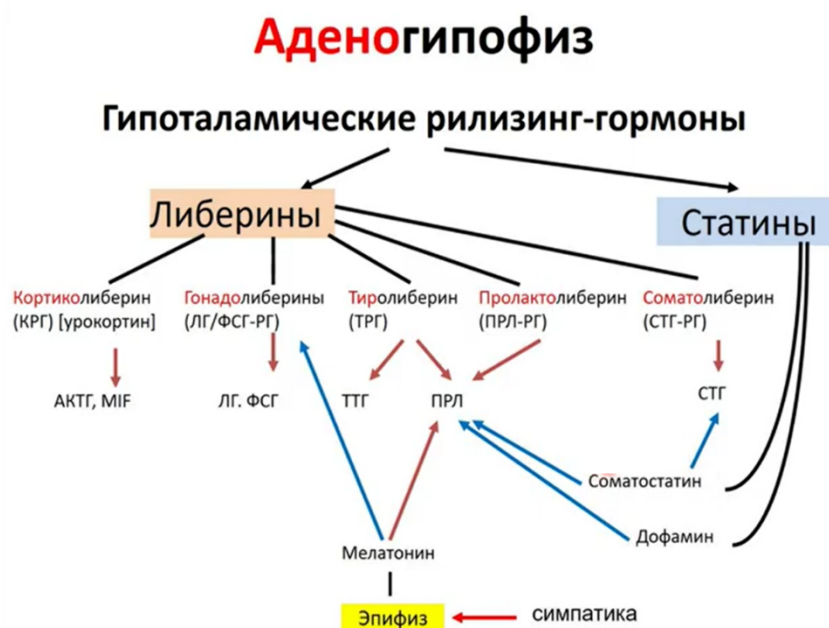


Рисунок 1.3 Виды релизинг-гормонов и их мишени

Срединная доля гипофиза по структуре относится к аденогипофизу. Она включает в себя железистые клетки и выделяет три вида меланоцитостимулирующих гормона, которые в той или иной степени регулируют степень пигментации клеток и обуславливают оттенок кожи. У животных, особенно имеющих изменяемый окрас, данные гормоны играют гораздо большую роль, чем у человека.

Гормоны аденогипофиза можно разделить на 7 видов по железам, на которые они

действуют (за исключением MIF):

1. АКТГ
2. Фактор, ингибирующий подвижность макрофагов (MIF)
3. Лютеинизирующий
4. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
5. Тиреотропный гормон (ТТГ)
6. Гормон роста (СТГ)
7. Прولاктин (ПРЛ)

Все перечисленные факторы имеют белково-пептидную природу. Как и многие белки, пептидные гормоны образуются из длинных белковых предшественников – *препрогормонов*. Путем отщепления аминокислотных остатков из препрогормона образуется еще один предшественник – *прогормон*. Гормоны на стадии созревания часто претерпевают посттрансляционные модификации: дисульфидные мостики, амидирование, ацетилирование, гликозилирование. Конечное вещество в комплексе Гольджи перед укладкой в гранулы по структуре уже не особо напоминает изначальную нитчатую структуру пептида.

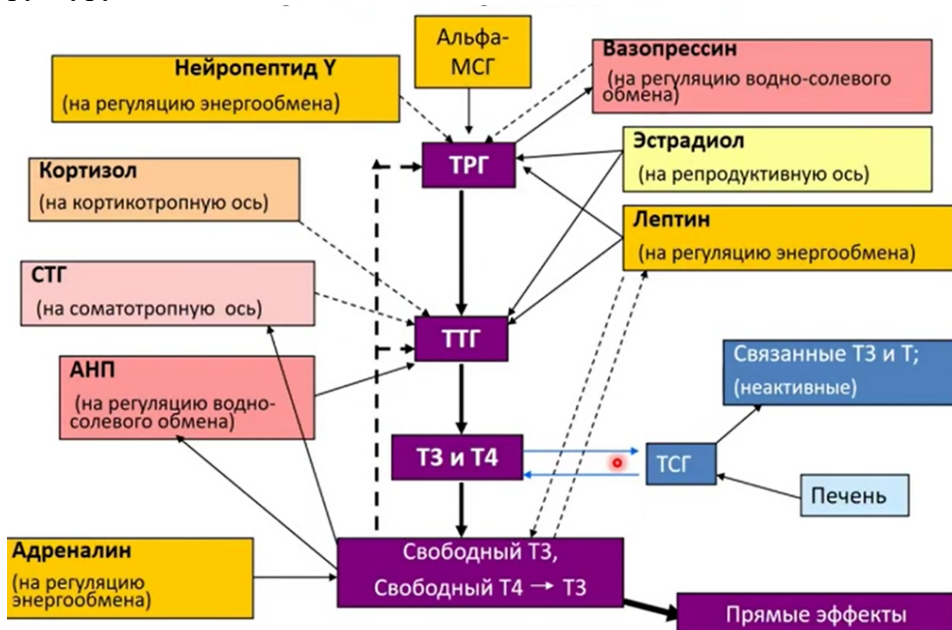


Рисунок 1.4 Внешние и внутренние связи гормонов тиреоидной оси

В качестве примера разберем синтез АКТГ. Исходная молекула состоит из 236 аминокислот. Она даже имеет другое название – пре-проопиомеланокортин. Из данной молекулы синтезируется большое число других активных гормонов. Помимо АКТГ (39 аминокислот), из предшественника синтезируется бета-эндорфин (пептид, ответственный за чувство расслабленной эйфории), меланоцитостимулирующие гормоны (-альфа и -гамма), а также ряд других веществ, участвующих в поведенческих реакциях. Как и у всех гормонов, у АКТГ есть собственная ритмика секреции. Наиболее

активно от секретирруется утром, в 6-8 часов, спад секреции наблюдается вечером, между 18 и 23 часами (перед закатом). Сам АКТГ имеет свои активные метаболиты в виде кусков пептидов (5-7 аминокислот), обладающих сильной ноотропной функцией. Это необходимо, чтобы при каком-либо стимуле синтезировалось больше предшественника. АКТГ приводит к увеличению синтеза кортизола и кортикостерона – основных гормонов, необходимых для переживания хронического стресса. Чтобы этот стресс легче переживался, нужно повысить концентрацию внимания, приподнять настроение, изменить работу иммунной системы и др. Такой важный гормон, как АКТГ, не может регулироваться только своим кортиколиберином. Он участвует в большой системе регуляции (см. рис. 1.4).

Надпочечники

Надпочечники – основная мишень АКТГ. Они состоят из двух независимых зон: коркового вещества (коры) и мозгового вещества. АКТГ действует на кору надпочечников, а именно – на ее среднюю и внутреннюю часть (выделяет кортизол и частично – андрогены). Верхняя часть коры принадлежит другой системе. Объединение обусловлено тем, что у выделяемых веществ общий метаболизм (система синтеза и распада).

Мозговое вещество надпочечников – это не совсем железа, а видоизмененный симпатический ганглий. К нему подходят симпатические преганглионары, и оно выделяет катехоламины, в первую очередь – адреналин (немного – норадреналин).

Как и у любого гормона, у кортикостероидов есть эффекторный элемент – кислород у первого атома бензольного кольца. Этим элементом гормон связывается с рецептором. Также есть адресный и вспомогательный элемент. Последний разный для разных подвидов кортикостероидов. Он более тонко дифференцирует типы клеток-мишеней таким образом, что они имеют более или менее высокий уровень сродства к гормону. Синтетические кортикостероиды имеют одинаковые эффекторные элементы и разные адресные элементы, позволяющие им селективно связываться с определенными видами клеток. Это связано с очень общими эффектами глюкокортикоидов на организм. В медицине их используют, в основном, как противовоспалительные препараты.

При патологическом избытке глюкокортикоидов возникает синдром Иценко-Кушинга, имеющий следующие проявления:

- Ожирение с типичными отложениями в области лица, живота, шеи, груди
- Пурпурный румянец на щеках
- Уменьшение мышечной массы
- Сиреневые растяжки на коже
- Медленное заживление ран
- У женщин появляются редкие грубые волосы на лице
- Неспецифические признаки расстройств эндокринной системы: слабость, головные боли, депрессии, нарушения сна, остеопороз и др.

При данном синдроме все, что человек потребляет, не тратится в процессе жизнедеятельности организма, а как можно больше запасается.

При патологической нехватке глюкокортикоидов возникает болезнь Аддисона (бронзовая болезнь):

- Потеря веса, аппетита
- Тошнота, рвота, понос, боли в животе
- Низкое артериальное давление
- Тремор, тахикардия
- Тревога, беспокойство, внутреннее напряжение
- Гиперпигментация кожи в виде пятен в местах, подвергающихся солнечному облучению – «мелазмы Аддисона».
- Влечение к соленой и кислой пище, а также к их комбинациям, жажда, обильное питье жидкости

Последние два признака перекрестно связаны с действием минералокортикоидов. При данной болезни, в отличие от синдрома Кушинга, все потребленное организмом расходуется, в связи с чем не остается никаких запасов.

Кора и мозговой слой надпочечников слились вместе, скорее всего, потому, что они обеспечивают разные грани одной и той же реакции. Мозговое вещество обеспечивает быструю защиту от стрессов с помощью секреции адреналина хромафинными клетками надпочечника. То, что ацетилхолин через никотиновые холинорецепторы вызывает увеличение экзоцитоза адреналина, говорит нам о том, что мозговой слой действительно является симпатическим ганглием. Корковое же вещество надпочечников обеспечивает поддержание выживаемости при хроническом стрессе. Глюкокортикоиды усиливают выброс адреналина. Хронический стресс обычно сопровождается острым стрессом и активацией симпатической нервной системы (СНС). Такое содружественное действие обеспечивает более сильную мобилизацию организма.

У молекул катехоламинов также есть рецептор-связывающие части (ОН-группы), обеспечивающие тканеспецифичность, эффекторные части и вспомогательные, обеспечивающие средство к разным тканям.

Щитовидная железа



Рисунок 1.5 Клетки щитовидной железы

С-клетки лежат небольшими скоплениями между фолликулами щитовидной железы. Они выделяют гормон *кальцитонин*. В костях есть клетки, называемые остеоцитами. Они постоянно достраивают балки костей, откладывая соединения кальция, в результате чего кость растет. Также в костях есть остеокласты, которые «разъедают» кость, чтобы кальций из нее попадал в кровь при падении его концентрации. Кальцитонин влияет на остеокласты, подавляя их активность. При этом преобладает активность остеоцитов, в результате чего кости растут в толщину и не разрушаются изнутри. Если кальцитонина мало (опухоль, вырезание щитовидной железы), то появляется хрупкость костей, так как кальций из них вымывается.

Фолликулярные клетки щитовидной железы (тиреоциты) устроены очень необычно. Это связано с тем, что гормоны тироксин и трийодтиронин амфифильны, и для них мембраны не являются проблемой. К тому же, они очень активны. Свободный йод также обладает достаточно высокой реакционной способностью. Если бы гормоны просто выделялись в протоки железы, то они бы стимулировали сами клетки железы, оказывая мощнейшее активирующее действие. Поэтому клетки стенки фолликулов секретируют большое количество тиреоглобулина – длинного белка, на который садится большое количество остатков тирозина. Этот белок экзоцитируется клетками внутрь фолликула – в коллоид. Натрий симпортно с йодом по градиенту заходит в тиреоциты.

Тиреоглобулин изолирован от йода, поэтому они не связываются. Далее йод через белковый канал под названием *пендрин* поступает внутрь фолликула. В фолликуле ионизированный йод при помощи тиреоидной пероксидазы превращается в свободный йод и конъюгируется с остатками тирозина. Далее тирозины с йодом димеризуются и отщепляются при экзоцитозе. Основной белок разрезается в процессе протеолиза. Смесь Т3 и Т4 экзоцитозом выбрасывается в кровь. Таким образом, сама клетка не страдает от избытка гормона, который она продуцирует.

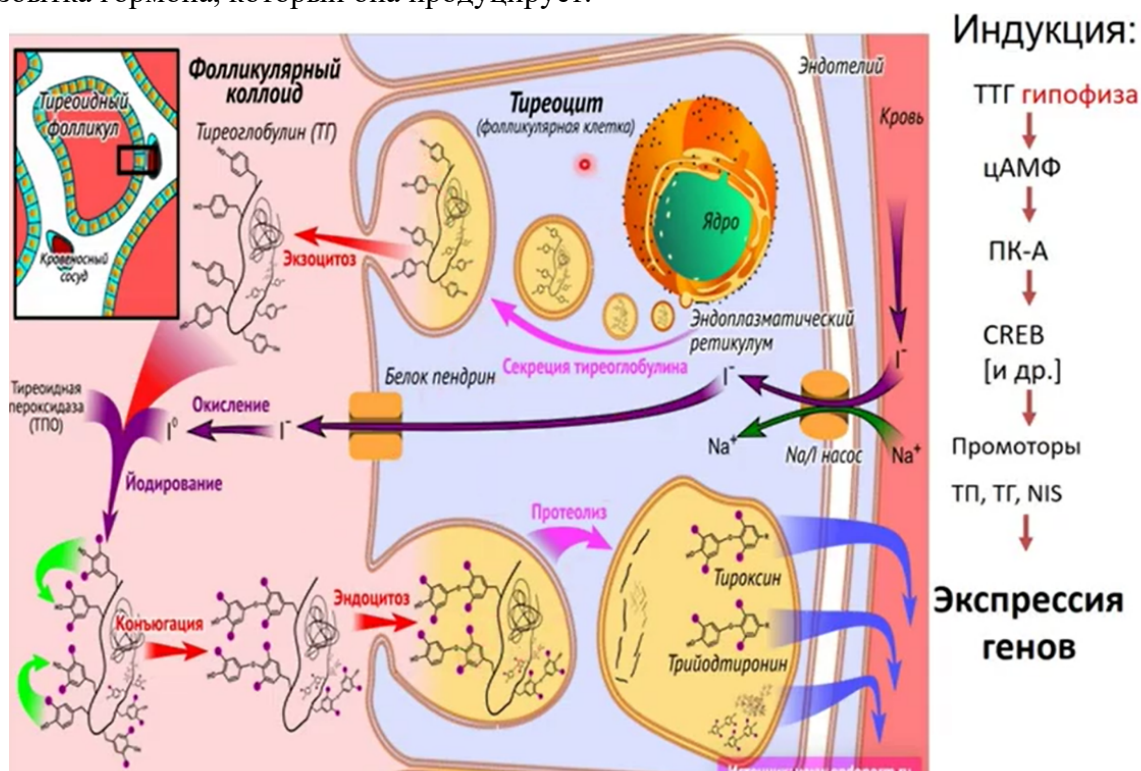


Рисунок 1.6 Биосинтез тиреоидных гормонов

Тиреотропный гормон через цАМФ-каскад активирует синтез большего количества тиреоглобулина. Йод, принимаемый человеком в составе пищи, может также активировать синтез тиреоидных гормонов. Многие географические районы считаются дефицитными по йоду, что приводит к дефициту тиреоидных гормонов у населения данных районов.

Тиреоидные гормоны имеют первичные и вторичные эффекты. Первичные:

- Увеличение общего уровня катаболизма – аэробного энергетического метаболизма, метаболизма углеводов, белков, жиров
- Усиление процесса транспорта воды и ионов

Вторичные эффекты:

- Ускорение роста и развития
- Рост давления
- Усиление активности ЦНС

- Усиление вентиляции легких
- Терморегуляция (термогенез, за счет работы мышц и прямого пирогенного действия)
- Стимуляция ЖКТ
- Регуляция водносолевого обмена
- Регуляция репродуктивной функции

Таким образом, тиреотропные гормоны необходимы для активной бодрости. Люди, выросшие на море, обычно не имеют проблем с мотивацией. Они всегда активны в дневное время суток, а также они быстрее созревают.

В мозге как во взрослом состоянии, так и в эмбриогенезе (последнее особенно важно) тиреоидные гормоны полимеризуют F-актин, в результате чего начинается кластеризация белков, которые делают отростки у нейронов. Астроциты в норме должны помогать нейронам находить своих «соседей». Они помогают им расти, выделяя различные белки, как дистантные, так и контактные (интегрины, ламинин). Без T4 астроциты не формируют и не экспрессируют такие белки, в связи с чем нейрон растет гораздо хуже.

Поскольку функция поддержание бодрствующего состояния крайне важна, в поддержании нужного уровня тиреоидных гормонов участвует большое количество других гормонов, можно сказать, что все гормоны принимают в этом процессе участие.

Наибольшей гормональной активностью обладает гормон T3. T4 является менее активной транспортной формой T3. Путем дейодирования в тканях-мишенях происходит резкая активация гормона T4 с превращением его в T3.

Базедова болезнь – следствие патологического гипертиреоза. Она связана с раздражимостью, худобой, характерной выпученностью глаз, агрессивностью, бессонницей, перевозбудимостью НС. *Микседема* – следствие патологического гипотиреоза. Она связана с вялостью, депрессией, нетрудоспособностью, более низким голосом, ожирением, слабостью мышц, общим снижением обмена веществ. Если гипотиреоз наблюдается в детстве, то развивается *кретинизм*. У больного замедляется рост (карликовость) и умственное развитие. Поэтому йод является необходимым элементом для нормального развития и функционирования организма.

Семенники

Семенники – мужские половые органы, которые помимо своей прямой функции – сперматогенеза – выделяют гормоны. Этим, в частности, занимаются клетки Лейдига, которые лежат между семенными канальцами и выделяют андрогены. *Клетки Сертоли* выделяют некоторое количество эстрогенов и различных факторов, которые позволяют созревать сперматозоидам и поддерживают активность семенных канальцев. В частности, антимюллеров гормон очень важен для программирования половой системы по мужскому типу.

Основные половые гормоны – стероиды. Все они производятся из холестерина.

Стероиды C19 – андрогены, C18 – эстрогены, C21 – прогестины, глюко- и минералокортикоиды. Все они имеют общую цепочку биосинтеза. Многие из них синтезируются в коре надпочечников путем отщепления различных частей и модификаций в других клетках. У половых стероидов, как и у минералокортикоидов, есть эффекторный и адресный элементы. Путем изменения адресных элементов можно сделать анаболики (обеспечивают рост мышц и поддержание общей бодрости).

Общий принцип работы стероидных гормонов: эффекторной частью они связываются с белками-коактиваторами. В таком виде в ядре они вызывают транскрипцию определенных генов. Например, тестостерон сам по себе является не очень активным гормоном. Он должен попасть внутрь клетки, где 5-альфа-редуктаза превращает его в активное соединение - 5-дигидротестостерон. Так делают, например, скелетные мышцы. При физической нагрузке синтез 5-альфа-редуктазы резко растет. Таким образом, тестостерон потенцирует свое действие, и мышцы становятся гораздо более чувствительными к нему. Более того, часть 5-дигидротестостерона может синтезироваться обратно мышцей, увеличивая и половую активность. В норме в клетках активированный рецептор стероидов связывается с белками теплового шока – особой группой белков. При освобождении адренорецептора эти белки уходят от него, давая ему возможность связаться с гормоном. Фосфорилирование рецептора дает ему возможность транспортироваться в ядро. Рецептор в ядре обязательно должен димеризоваться. К такому комплексу подходит несколько кофакторов, которые связаны с РНК-полимеразным комплексом. Они начинают считывание матричной РНК с ДНК. Комплекс включает в себя первичные и вторичные корепрессоры. Также необходимы гистон-деацетилазы для разматывания ДНК с гистонов, что необходимо для считывания.

Таким образом, рецептор, который связывается с тестостероном, имеет несколько сайтов. Первый – сайт связывания с ДНК, второй – связывание с тестостероном и коактиваторами. В начале также есть модулятор, который изменяет степень связывания через фосфорилирование. Цинковые пальцы – та часть рецептора, которая связывается с ДНК. Данная последовательность очень консервативна.

У тестостерона, помимо положительных эффектов, есть ряд отрицательных при избытке. 5-альфа-дигидротестостерон провоцирует апоптоз, фиброз и недостаточность дифференцировки волосяных луковиц, что может приводить к облысению верхней части головы. Излишняя стимуляция тестостероном половых желез и простаты может приводить к аденоме и раку простаты.

Недостаток тестостерона приводит к диабету, общей вялости, тромбозу. Причиной этого может быть чрезмерная работа ароматазы, которая превращает тестостерон в эстрадиол. В таком случае у мужчин наблюдается габитус – ожирение по типу груша, а также пониженное давление, эректильная функция, усталость, вялость, инсульт, остеопороз. Фитоэстрогены, содержащиеся в пиве, также могут провоцировать такой тип ожирения.

Основные женские половые гормоны – эстрадиол и эстрол. Они относятся к

эстрогенам. Их выделяет гранулезная ткань фолликула. Оболочка фолликула выделяет андрогены, которых у женщин немало. Также некоторые гормоны выделяет желтое тело. В первую очередь, это прогестерон, а также эстрогены, окситоцин, релаксин. Последний гормон, в частности, связан с тонусом матки. Таким образом, есть два вида клеток, которые работают в разные фазы женского менструального цикла. Доминируют либо эстрогены, либо гормоны желтого тела.

Как уже говорилось выше, эстрогены образуются из андрогенов. В медицине широко применяются синтетические эстрогены. Дефицит эстрогенов, наблюдаемый к зрелому возрасту, ведет не только к невозможности беременности, но и к повышению ломкости костей, снижению общего тонуса, раздражимости и к другим признакам дряхления.

Поджелудочная железа

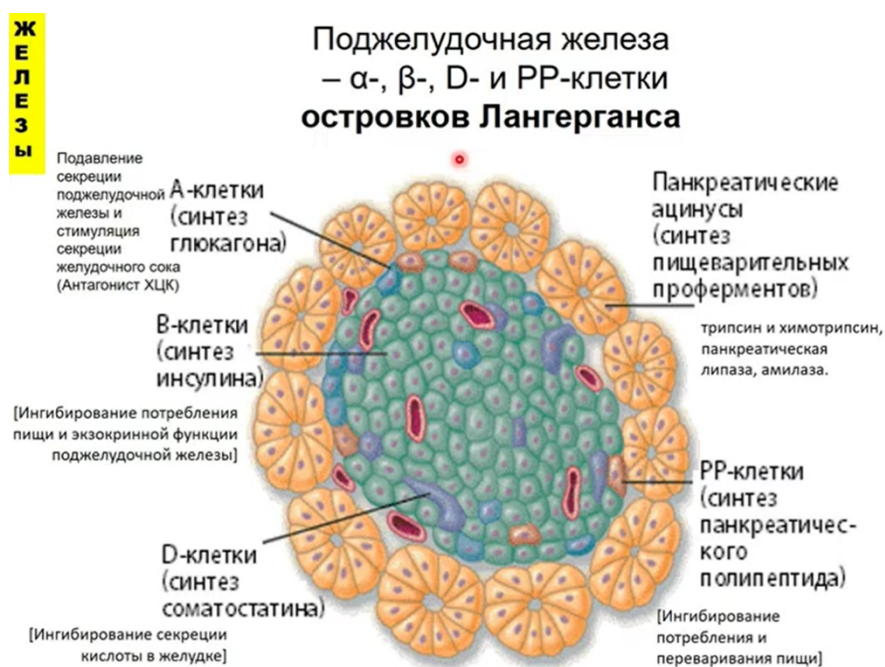


Рисунок 1.7 Строение островков Лангерганса

В-клетки поджелудочной железы выделяют гормон инсулин. Также данный орган содержит α -, D- и PP-клетки, которые участвуют в других функциях. А-клетки синтезируют глюкагон, D-клетки – соматостатин, PP-клетки – панкреатический полипептид, который снижает пищевое поведение и замедляет пищеварение (одно из веществ сытости). Соматостатин в большей степени участвует не в угнетении вообще все функций, а в угнетении секреции кислоты в желудке, когда пища достаточно переварилась. Поджелудочная железа имеет симпатическую иннервацию, которая может сильно вмешиваться в естественный цикл концентрации инсулина в связи с приемом пищи.

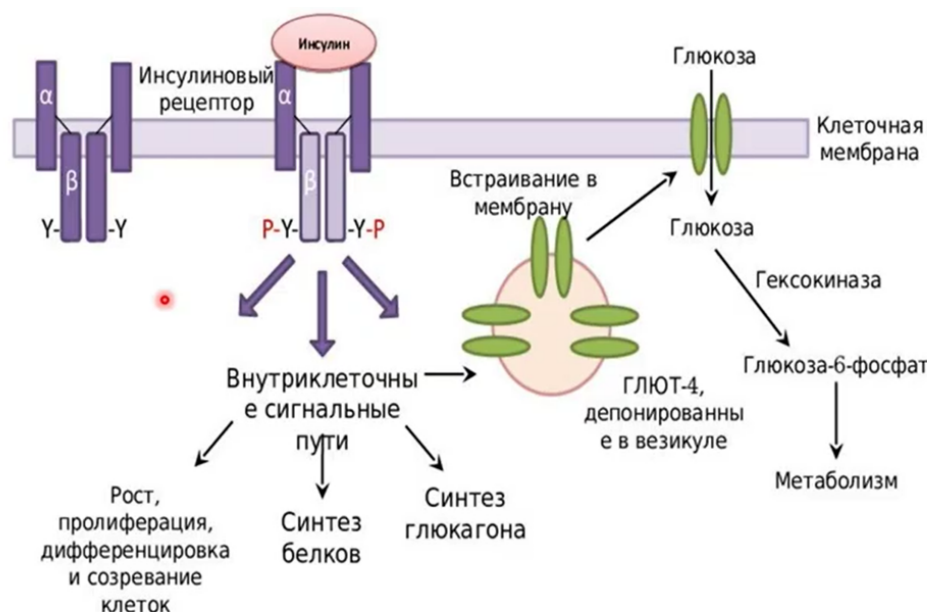


Рисунок 1.8 Механизм действия инсулина

Инсулин – классический пример ауторегулируемой секреции. Инсулин имеет один из самых древних типов рецепторов – *тирозинкиназные рецепторы*. Инсулиновый рецептор должен димеризоваться при связывании с инсулином. Далее он производится за счет димеризации аутофосфорилирования. Далее, происходит встраивание в мембрану каналов для транспорта глюкозы GLUT-4. Также инсулин регулирует синтез белков, рост, дифференцировку и созревание клеток. Действуя на соседние клетки, инсулин активирует синтез ими гликогена.

Доказано, что один и типов диабетов связан не только со сбоем регуляции инсулина, но и с пищеварением. Лимфатические протоки, которые идут от кишечника, проходят через островки Лангерганса. Если в кишечнике неспокойно (инфекция, плохое питание), есть проблемы с иммунитетом и недостаток движения, то может начаться иммунная реакция, в результате которой активированные лимфоциты текут через лимфатический проток. Если в ответ на слишком сладкую пищу выделяется избыток инсулина, то слишком разросшиеся В-клетки поджелудочной железы могут попасть под атаку антител или Т-клеток. Формируется аутоиммунное заболевание, которое постепенно уничтожает клетки поджелудочной железы, приводя к дефициту инсулина и к диабету. Антитела также могут вырабатываться к самому инсулину или к его рецепторам. Большинство видов диабетов связаны с неправильной либо пищеварительной, либо воспалительной реакцией.

Эпифиз

Эпифиз секретирует *мелатонин* – производное серотонина. Он оказывает мощное действие на иммунную систему, активирует пролактин и снижает гонадолиберин. Таким образом, мелатонин регулирует циркадные, половые ритмы. Он регулирует переход от

размножения к выхаживанию потомства.

Синтез мелатонина регулируется очень необычно. В темноте от зрительного нерва в области зрительного перекрестка идет веточка в супрахиазматическое ядро. Оттуда через переключение (через гипоталамус, ствол мозга) сигнал идет в спинной мозг. Далее через верхний шейный симпатический ганглий идет нерв, который возвращается обратно через дырку в мозг, к эпифизу. В темноте через данный путь идет сигнал о стимулировании синтеза мелатонина.

Поклонники теории мелатониновой настройки чувствительности гипоталамуса присваивают мелатонину большое число положительных влияний. Действительно, если принимать его в небольших количествах, он является хорошим адаптогеном. Например, он хорошо помогает при смене часового пояса, когда нужно заснуть в непривычное время.



Лекция 2. Эндокринная система

Три системы ответа на внешний стимул

Эндокринология во многом пересекается с другими системами регуляции внутренних процессов – нервной и эндокринной. НС реализует самые быстрые реакции, иммунная система – самые медленные, а эндокринная – промежуточные по скорости. Разделить данные системы можно только условно, они тесно взаимосвязаны, поскольку они все реагируют путем выброса химических соединений, то есть при помощи гуморальных факторов (НС – медиаторы, эндокринная система – гормоны, иммунная система – цитокины).

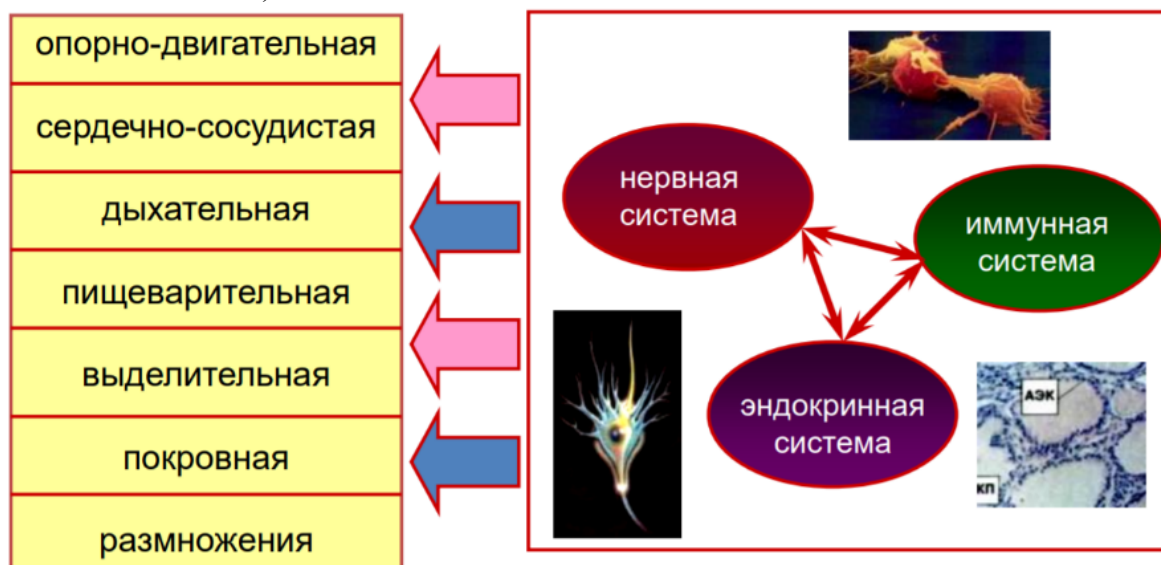


Рисунок 2.1 Взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной

Типы передачи сигнала

- Если сама клетка синтезирует какую-либо молекулу, и внутри клетки находятся рецепторы к данной молекуле, то данный способ передачи сигнала называют *интракринным*.
- Если вещество секретируется наружу, и рецепторы к нему сидят на мембране секретирующей клетки, то данный способ – *аутокринный*.
- Если вещество через щелевые контакты с другими клетками передает вещество на их внутриклеточные рецепторы, то данный способ – *юкстакринный*.
- Если клетки в данном месте не имеют между собой контактов, а рецепторы сидят на мембране, то данный способ – *контактный*.
- Если клетка-мишень находится на небольшом расстоянии, и вещество дотекает до нее через межклеточное пространство, то данный способ – *паракринный* (для вещества нет специальной транспортной системы, оно течет по раствору).

- Если вещество передается через системный кровоток, о такой способ – *эндокринный*. Вещество не просто выделяется в кровь, а циркулирует по кровотоку и содержится в крови в достаточно измеряемых концентрациях.

Представленное выше разделение типов передачи сигнала достаточно условно, поскольку одно и то же вещество может действовать по-разному, причем одновременно. Клетки перешли от контактного к паракринному и эндокринному способу выделения для более тонкой регуляции влияния веществ и поддержания заданной функции клеток. По этой же причине эндокринные клетки объединились в железы.

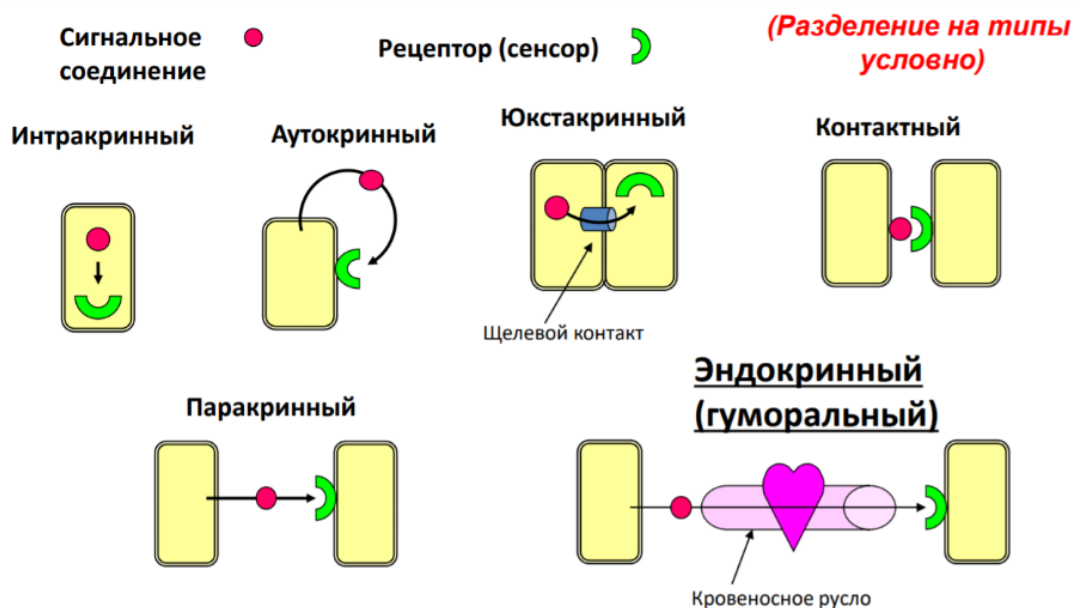


Рисунок 2.2 Типы передачи сигнала

Один из примеров смешанного типа передачи сигнала – выделение эстрогенов клетками фолликулов яичников. Допустим, какой-либо из эстрогенов (например, эстрадиол) синтезируется ядром. В клетке имеются внутриклеточные рецепторы, которые регулируют его синтез и заставляют разрастаться клетку гранулезы. Рядом находится яйцеклетка, на которую вещества будут действовать паракринно. Поскольку молекула вещества достаточно стабильная и гидрофобная, она попадает в кровь, где связывается сексстероидсвязывающим белком-переносчиком. В таком виде молекула идет, например, в клетку матки, вызывая рост эндометрия и миометрия.

Ткани могут быть гормонзависимыми (не могут функционировать без гормона), а также гормончувствительными (могут базально функционировать без гормонов, но гормоны способны влиять на их работу).

Если ввести в кровь адреналин, что ЧСС повысится, так как адреналин является *прямым агонистом*. Ацетилхолин понижает ЧСС, являясь *обратным агонистом*, а не антагонистом (имеет эффект, но тормозный). *Антагонист* – это вещество, которое само по себе не имеет никакого действия и не дает подействовать ни прямому, ни обратному

агонисту.

Аддитивность – это сложение эффектов от различных веществ. *Синергизм* – это явление, при котором совместное действие веществ дает гораздо более сильный эффект, чем сумма эффектов каждого из веществ.

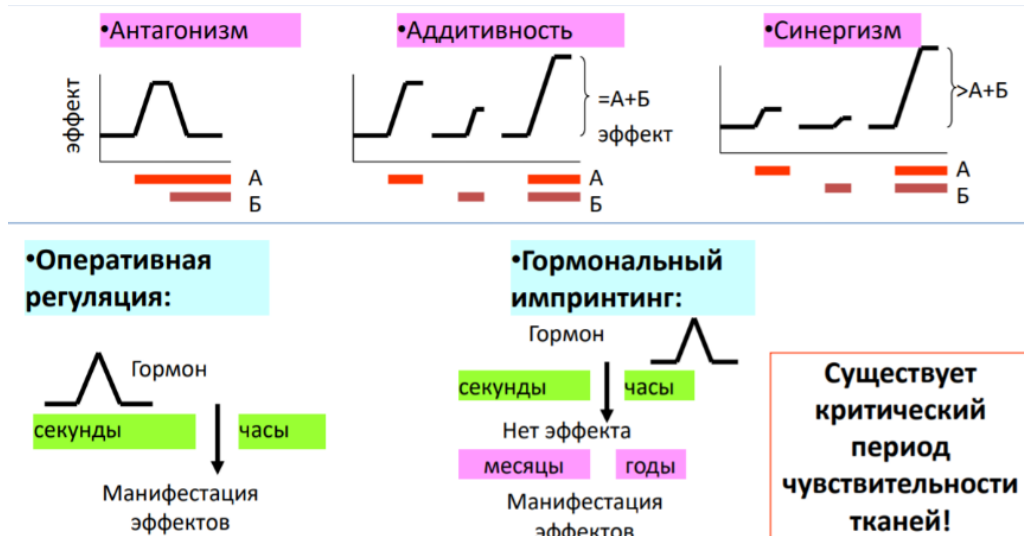


Рисунок 2.3 Принципы гормонального действия

Обычно гормоны работают при помощи *оперативной регуляции*. Когда концентрация гормона возрастает, через некоторое время происходит изменение функционирования мишени. Также существует такое явление, как *гормональный импринтинг* – запечатление некой программы, которой сразу не видно. Эффект после высвобождения гормона может проявиться через месяцы или даже годы. Узнать об эффекте такого гормона можно только с помощью моделирования патологической ситуации, в которой гормон в нужное время не выделился. Когда в нужный момент выделения не происходит, ткань теряет чувствительность к гормону, и практически ничего нельзя исправить (пример – половая дифференцировка).

Известно, что для того, чтобы из прегонад развились яичники, нужны эстрогены, которые образуются из андрогенов с помощью ароматазы. У некоторых животных ароматаза работает только при низких температурах (крокодилы). Это удобно в плане расселения (в хорошую погоду самцы более полезны для занятия новой территории, а в плохую погоду выгоднее вынашивать больше яиц, чтобы вид выживал). То же самое применимо для кенгуру: если детеныша в сумке колоть эстрогенами, то он станет самкой, причем плодовитой.



Рисунок 2.4 Половая детерминация у некоторых

У человека также наблюдается процесс детерминации пола. В первый триместр беременности происходит вспышка концентрации тестостерона. Параллельно, с небольшим запозданием, начинает секретироваться антимюллеров гормон, по сути, под действием тестостерона. Далее тестостерона у мальчиков мало до пубертатного возраста. У женщин же вместо тестостерона в пубертатном возрасте начинает секретироваться эстрадиол, и эта вспышка держится до наступления менопаузы. Разница в том, что в раннем эмбриогенезе произошел гормональный импринтинг секреции тестостерона. Если девочке в эмбриональном периоде ввести много тестостерона, то она будет иметь мужские половые признаки в будущем, женские половые органы не созреют.

Классы гормональных соединений

Углеводы вряд ли могли бы стать распространенными гормонами, так как все они являются источниками питания, и их концентрация будет сильно зависеть от того, насколько мы голодны или сыты. В отношении белков на данный момент известно, что некоторые из них, проникая в кровь через ЖКТ, могут оказывать свое влияние в качестве эндокринных соединений.

Фосфолипиды и сфинголипиды обычно входят в состав мембран. Если мембрана повреждается, то они, в частности, могут работать как факторы повреждения эндотелия.

Производные аминокислот – дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гистамин, мелатонин и др. – помимо действия в ЦНС в качестве нейромедиаторов выделяются вне мозга, функционируя совершенно другим образом. Например, дофамин в мозге – медиатор моторной радости и мотивации, а вне мозга – фактор воспаления, увеличения проницаемости межклеточного пространства и др. Серотонин, гистамин и тот же дофамин также являются паракринными факторами пищеварения.

Нуклеотиды – достаточно новый класс соединений, включенный в раздел сигнальных. В клетках эти вещества выполняют энергетическую функцию, давая энергию за счет макроэргических связей между фосфатами. В мозге АТФ – стимулирующий медиатор, АДФ и аденозин – тормозный. На периферии данные вещества могут участвовать в разных паракринных функциях.



Рисунок 2.5 Классы сигнальных соединений

Наиболее распространенный и разнообразный тип сигнальных соединений – белки-пептиды. Это и очень короткие (2-4 аминокислот), так и средние (9-11) и длинные (40-200) полипептидные цепочки. Они могут быть как классическими гормонами, так и регуляторами рецепторов, а также модуляторами основных гормонов.

Структура гормона

Все гормоны разные по структуре, но имеют схожий домен. Он состоит из трех основных частей: адресный фрагмент (узнавание рецептора), эффекторный фрагмент (активация рецептора), вспомогательный фрагмент (стабильность, связывание с белками-переносчиками, точка начала разрушения). Метаболизм гормона (разрезание протеазами) обычно начинается с эффекторного фрагмента. У антагонистов нет эффекторного фрагмента в домене.

Гормоны – достаточно широкая группа веществ, поэтому много веществ могут имитировать структуру того или иного гормона (пищевые продукты, газовые выхлопы, лекарства). Пример: изофлаваноиды сои, обладающие эффекторным фрагментом эстрогенов, фитоэстрогены пивных дрожжей. Некоторые травы выделяют такие эстрогеноподобные вещества, когда их становится мало. В результате грызуны, поедающие траву, становятся менее маскулиноподобными, в связи с чем уменьшается количество потомства, и растение имеет возможность восстановить свою популяцию.

Иногда микробы кишечника могут выделять вещества, которые действуют на

моторику и секрецию стенок кишечника. Например, кишечная палочка выделяет энтеротоксин, действующий на гладкомышечные клетки, в результате чего может развиться диарея.

Ядовитые животные активно пользуются экзобиотиками. Например, натрийуретический пептид D вызывает потерю жидкости (сначала выходит Na, а за ним – вода), чем сильно ослабляет жертву.

Регуляция эндокринной функции

Гормон действует не только на клетки-мишени, но и сам на себя, обычно подавляя биосинтез и секрецию самого себя. Это отрицательная обратная связь с короткой петлей. Такой способ регуляции обуславливает волнообразную кривую концентрации гормонов в крови. Короткая петля дает высокую частоту колебания концентрации.

Если один гормон стимулирует выделение другого гормона, он, в свою очередь, стимулирует выделение следующего гормона, и последний гормон тормозит синтез исходного, то это отрицательная обратная связь с длинной петлей. В таком случае волна концентрации гормона будет плавной.

Такая регуляция включает в себя не только секрецию и биосинтез самих гормонов, но и может влиять на синтез транспортных белков, менять активность рецепторов и др. Поскольку концентрация гормонов в крови бывает очень низкой, то и для рецепции достаточно буквально 1-2 молекул на клетку. В частности, этим гормоны отличаются от медиаторов. Поэтому регуляция гормонального действия может быть очень тонкой.

Бывают ситуации, в которых на короткое время отрицательная обратная связь меняется на положительную, когда гормон «подхлестывает» собственный синтез и секрецию, в результате чего наблюдается экспоненциальный рост его концентрации. При достижении определенной концентрации в крови восстанавливается отрицательная обратная связь на другом уровне.



Рисунок 2.6 Регуляция эндокринной функции

Колебания концентрации инсулина имеют период 12-15 минут. Это говорит нам о том, что клетки, синтезирующие данный гормон, меряют уровень глюкозы в крови и концентрацию гормона и перестают его секретировать, когда оба параметра становятся достаточными. Стресс, питание, суточный ритм накладывают более длинные волны на короткую ритмику инсулина.

С возрастом ритмика выделения гормонов может нарушаться. Амплитуда волн может становиться меньше. В конце концов, она может залипнуть либо на верхнем, либо на нижнем значении (чаще – на нижнем). Таким образом, мы видим, что при старении, похоже, нарушается рецепция гормонов, а не их синтез. ГГС просто не чувствует, сколько гормонов она насинтезировала.

Концентрация кортизола повышается к утру, имеется волна днем, и к вечеру он снижается. Помимо фактора собственной секреции, концентрация кортизола регулируется смежной системой мелатонина. Максимальная секреция мелатонина происходит ночью, в темноте. К утру он перестает выделяться, и кортизол начинает расти. Эти гормоны находятся в противофазе.

У соматотропного гормона пик наблюдается в обед и перед сном (особенно в начале сна). Если ложиться спать поздно, то не будет выделяться соматотропин и мелатонин (оказывает протекторное действие на многие органы) в нужных количествах, поэтому дети с таким режимом дня могут отставать в росте.

Местная продукция гормонов

Гормон редко имеет прямое системное действие. Оно есть, но оно всегда потенцируется местными паракринными, юстакринными и внутриклеточными факторами. То есть гормон часто приходит в ткань, где он из других клеток заставляет выделяться эти вещества. Они либо действуют сами, либо вместе с гормоном. Таких паракринных факторов очень много – это могут быть и медиаторы, и простагландины, и пептиды и др. вещества. В разных тканях эти факторы будут разными. Мы можем менять действие одного и того же вещества на разные ткани при его выделении в кровь (вплоть до противоположных эффектов).

Типы местной секреции гормонов:

- Продукция активного гормона другой тканью (даже неэндокринная)
- Активация неактивного или малоактивного гормона в эффекторной ткани (интракринное действие) – гормон не действует на ненужные органы, и действует только на нужные, которые могут его активировать (например, расщепляют неактивный предшественник за счет наличия специального фермента)

Второй тип секреции повышает надежность гормонального действия и регуляции. В случае патологии центральной оси регуляции местная секреция может в какой-то степени компенсировать отсутствие центральной регуляции.

Пример случая, когда гормон не имеет собственного эффекта на железу, которой он адресован, связан с прогестероном. Этот гормон вызывает разрастание молочной железы. Однако, на железе нет рецепторов к прогестерону. Но там есть специальные чувствительные к прогестерону клетки, которые паракринно выделяют ряд факторов: херегулин, Wnt-4, RANKL и др. Эти вещества действуют на протоки и железистую ткань, давая нужный эффект (см. рис. 2.7).

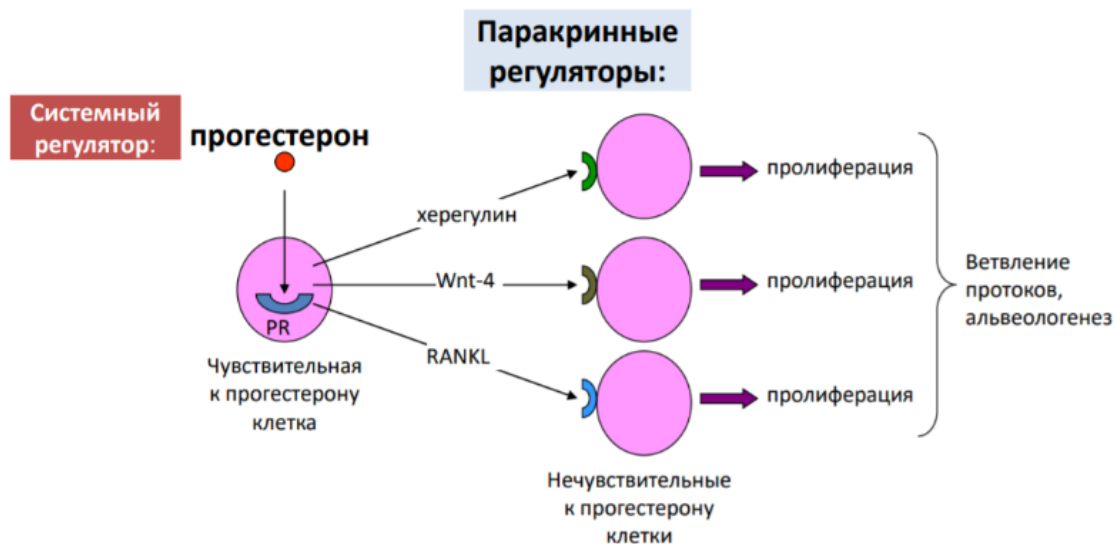


Рисунок 2.7 Иррадиация эффекта гормона за счет местной секреции

Транспорт и метаболизм гормонов

- (А) локальное **разрушение** транспортного белка в ткани;
(Б) наличие на клетке **рецептора** для транспортного белка;
(В) самостоятельная регуляторная функция, **аллостерически** регулируемая сигнальным соединением;
(Г) фактор **амплификации** сигнала при избыточном синтезе гормона

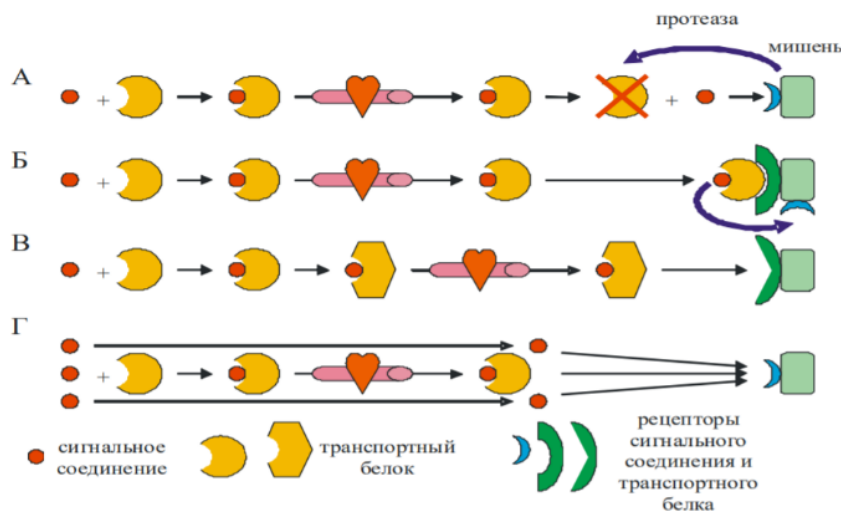


Рисунок 2.8 Роль транспортных белков в адресации сигнала

Для многих соединений, например, для белковых, имеются неспецифические протеазы, которые режут их по определенным связям. Транспортный белок не дает разрезать гормоны, продляя их жизнь и эффект.

Существует механизм, который необходим для сохранения гормона и который не дает ему действовать. 90% стероидных гормонов в крови находятся в связанном состоянии, в котором они не могут воздействовать на рецепторы.

Если во время беременности плод имеет мужской пол, то ему не нужны многие женские гормоны для развития. Если бы гидрофобные стероидные гормоны проникали бы в клетки, то это бы сильно сбивало программу развития и половой детерминации. Белки, связывающие эстрогены, находятся в плаценте.

Еще одно назначение транспортных белков – наличие собственных рецепторов. Это может способствовать сильному увеличению гормонального эффекта (модуляция).

Важная функция, которая особенно свойственна стероидным гормонам, - это транспорт. Стероидные гормоны легко проникает через мембрану, но в цитоплазме его должен «подхватить» транспортный белок для переноса в ядро. Водорастворимые же гормоны могут иметь свои мишени в цитоплазме. Тогда транспортный белок может захватить гормон, перевернуться и связать гормон с рецептором.

Гормон очень часто захватывается почками вместе с транспортным белком. При этом обычно узнается не сам гормон, а именно транспортный белок, который имеет больший размер.

Как и любые соединения, гормоны имеют пути к инактивации, потери функции.

В неактивном виде гормоны могут экскретироваться почками, кишечником или печенью. Однако, существует феномен, при котором в тканях-мишенях может происходить обратимая инактивация, при которой происходит обратная активация и приобретение гормоном исходной функции. Также есть катаболизм, который изменяет вид активности вещества и переадресует его к другим тканям. Феномен активации прогормона в тканях является наиболее классическим.



Лекция 3. Кровообращение. Сердце

Строение сердца

С точки зрения физиолога сердце (рисунок 3.1) – это мешок, состоящий из трех оболочек и образующий четыре камеры. Эпикард – соединительнотканная оболочка, в нем может накапливаться жир, к примеру, у пожилых людей. Миокард – мышечный слой, состоящий из трех видов волокон: продольных, поперечных и продольных. Эндокард – эндотелиальная стенка, местами превращающаяся в соединительнотканые тяжи и клапаны, разделяющие между собой отделы сердца, а также сердце от сосудов. Сверху сердце покрыто толстой и прочной пленкой – перикардом, который является крайне важной структурой сердца, и под которым находится небольшой слой жидкости.

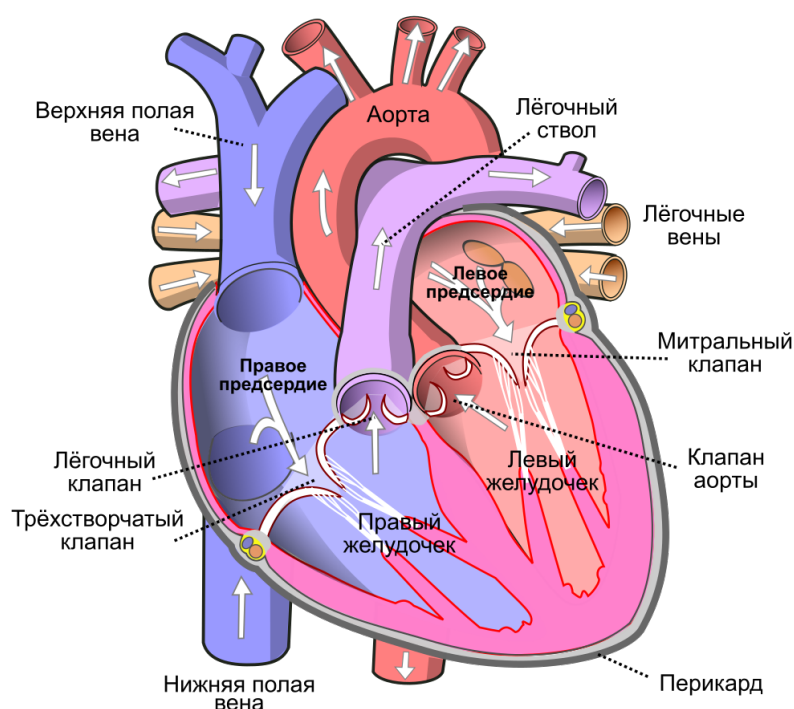


Рисунок 3.1 Строение сердца

Было выяснено, что сжатие сердца приводит к разрежению в венах и «присасывает» венозную кровь к сердцу, и если перикард провисает или становится слишком жестким, как бывает при многих сердечно-сосудистых заболеваниях и воспалительных процессах, то венозный возврат сильно падает, и сердце недополучает достаточное количество крови, чтобы ее выбрасывать. Многие хронические заболевания начинаются с провисания перикарда, которое плохо диагностируется и лечится.

В пространство под перикардом клетками сердца выделяются различные регуляторные вещества, контролирующие сократимость сердца. Также оно, поскольку отделено от кровотока, позволяет сердцу поддерживать одинаковый ионный состав. Это важно, т.к. работа сердца сильно зависит от ионного состава и концентраций кальция, натрия, калия, в отличие от клеток мышц.

Толстостенный левый желудочек выбрасывает под давлением кровь в большой круг кровообращения. Правый желудочек менее толстостенный, но все камеры сердца имеют одинаковый объем.

В большом кругу кровообращения артериальная кровь через легочные вены из легких попадает в левое предсердие, в левый желудочек, далее после через дуги аорты распределяется вверх через сонные артерии и вниз через брюшную аорту. В малом кругу кровообращения их двух верхних и двух нижних полых вен кровь поступает в правое предсердие и правый желудочек и далее в легочную артерию.

Сердце при сокращении имеет две фазы: заполнения и изгнания крови, необходимые, чтобы поддерживать уровень давления в артериях. Для осуществления этой схемы необходимы клапаны. На выходе из желудочка это полулунные клапаны, на границах желудочков и предсердий – левый двухстворчатый (митральный) и правый трехстворчатый клапаны. Недостаточность сердечного клапана означает его плохое закрытие, стеноз клапана означает его неполное открытие и открытие с шумами.

Расположение сердца

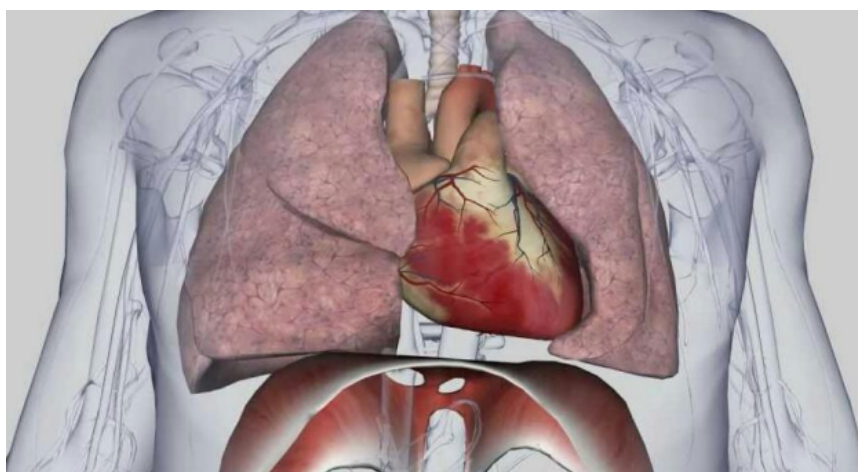


Рисунок 3.2 Расположение сердца в грудной полости человека

При сокращении сердца меняется объем окружающих тканей, присасывается кровь. Также при дыхании происходит сильное изменение кровотока: при вдохе диафрагма опускается, что способствует всасыванию крови в сердце. Из-за прямохождения человек приобрел некоторые проблемы с венозным возвратом из нижней части тела, поэтому глубокое дыхание, клапаны в венах и работа нижних конечностей помогают их компенсировать.

Кровоснабжение сердца

Правая и левая коронарные артерии распадаются на артериолы и капилляры, затем кровь возвращается через левую и правую сердечные вены, затем через коронарный синус в правое предсердие в районе полой вены.

Сердце примерно треть времени находится в сокращенном состоянии (систола), и кровотока через сердце нет. Во время тахикардии увеличивается время сокращений и уменьшается интервал между сокращениями, так что время кровотока по сердцу падает пропорционально увеличению частоты сердцебиения. Даже у здорового человека увеличение частоты сокращений сердца может привести к ишемии, отражающей недостаточность питания клеток. В сердце существует большое количество анастомозов (рисунок 3.3) – сосудистых перемычек между артериями и венами, которые в норме открыты, но закрываются при недостатке кровоснабжения мышечных тканей. Также, в отличие от скелетных мышц, каждый миоцит имеет капилляр, т.е. в сердце очень густая капиллярная сеть. Клетки сердца способны использовать для получения энергии молочную кислоту, кетоновые тела.

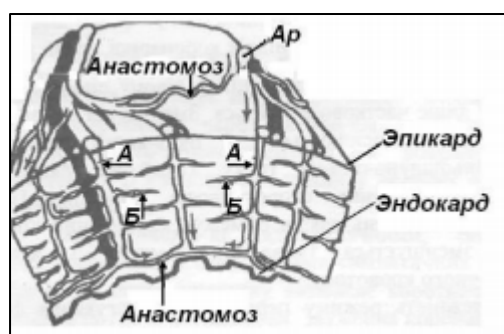


Рисунок 3.3 Система анастомозов в миокарде

Коронарные сосуды сердца могут забиваться жировыми бляшками, образующимися между мышечным слоем и эндотелием. Лимфоциты накапливают жир, перемещаются под эндотелий, и остатки этих пенистых клеток образуют жировые бляшки. Вследствие этого эндотелий отходит от мышечной стенки, разрушается, а мышечные клетки разрастаются и размножаются, выделяют факторы спазма сосудов. Все это приводит в дальнейшем к разрыву коронарного сосуда, некрозу и инфаркту. Для предотвращения тяжелых последствий, сейчас под общим наркозом через сонную артерию человеку вводится трубочка с камерой, сеточка из специального материала и расширяющаяся груша. При введении на месте бляшки груша «надувается», расширяя сосуд, сеточка фиксируется в таком положении, груша удаляется. Для предотвращения отрывов тромбов и их попадания в мелкие сосуды, в крупных сосудах ставятся фильтры-сеточки, препятствующие перемещению жировых отложений по кровеносной системе. Причины образования тромбов до сих пор плохо изучены. В последнее время стало известно, что в этом не виноват холестерин, а факторы воспаления (например, С-реактивный белок), вызывающие воспаление эндотелия.

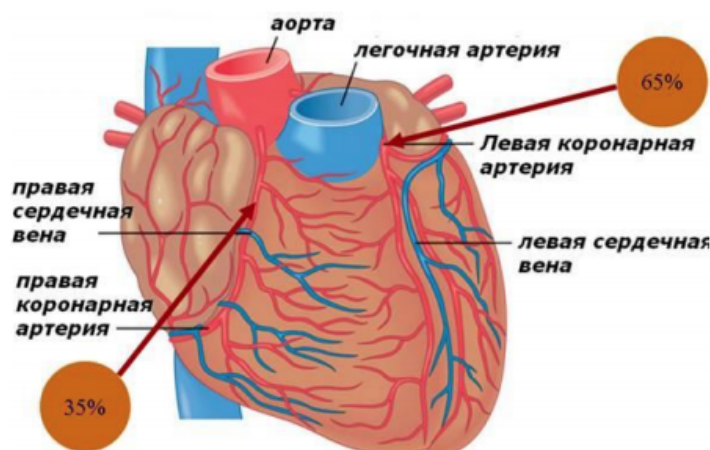


Рисунок 3.4 Система кровоснабжения сердца

Для поддержания здоровья сердца важно не только правильно питаться, но и правильно двигаться. При излишней физической нагрузке с использованием, к примеру, больших весов, мышцы сильно сокращаются, растет артериальное давление, сердце работает с повышенной силой и растет. Но стенки сердца растут не наружу, а внутрь, вследствие чего уменьшается его объем, увеличивается частота сокращений и развивается гипертрофия сердца. При активации симпатической нервной системы гипертрофированное сердце чрезмерно сильно выбрасывает кровь и создает избыточное для сосудов давление, которое может привести к их разрыву. Также гипертрофированные кардиомиоциты не получают в достаточном количестве кислород и питательные вещества в своих внутренних объемах.

Миокард

Если к миоциту продолжительное время не поступает сигналов от нейронов, то она превращается в клетку соединительной ткани. Для сердца такой путь оказался невыгоден, так что в сердце появились свои автономныеводители ритма. Это помогло создать относительную независимость от работы синапсов и действия на них, к примеру, ядов. В сердце клетки соединены щелевыми контактами и представляют собой синцитий. Через коннексоны свободно проходят ионы, АТФ и другие соединения, потенциал действия быстро перескакивает с одной клетки на другую. Таким образом увеличивается надежность работы сердца.

В клетках скелетных мышц кальций хранится в разросшемся эндоплазматическом ретикулуме, поставляется из него и обратно закачивается. В кардиомиоцитах система Т-трубочек развита в 100 раз сильнее и составляет около 30% от объема цитоплазмы. Также потенциал действия с большим кальциевым током, и во время ПД от трети до половины кальция приходит из межклеточной среды по системе Т-трубочек, и уходит также во внеклеточную среду. Для регуляции клеток используются гормонзависимые и медиаторзависимые кальциевые каналы, которые могут блокироваться при действии определенных веществ, что повлечет уменьшение кальциевого тока – возбуждение

проходит, а сокращений не происходит, и общая сила сокращения сердца падает. Если канал открывается при действии вещества, то кальциевый ток увеличивается, сила сокращений соответственно увеличивается.

Скелетные мышцы при высокочастотных вспышках импульсов находятся в состоянии тетануса. Сердце не способно к тетанусу за счет долгого периода рефрактерности клеток.

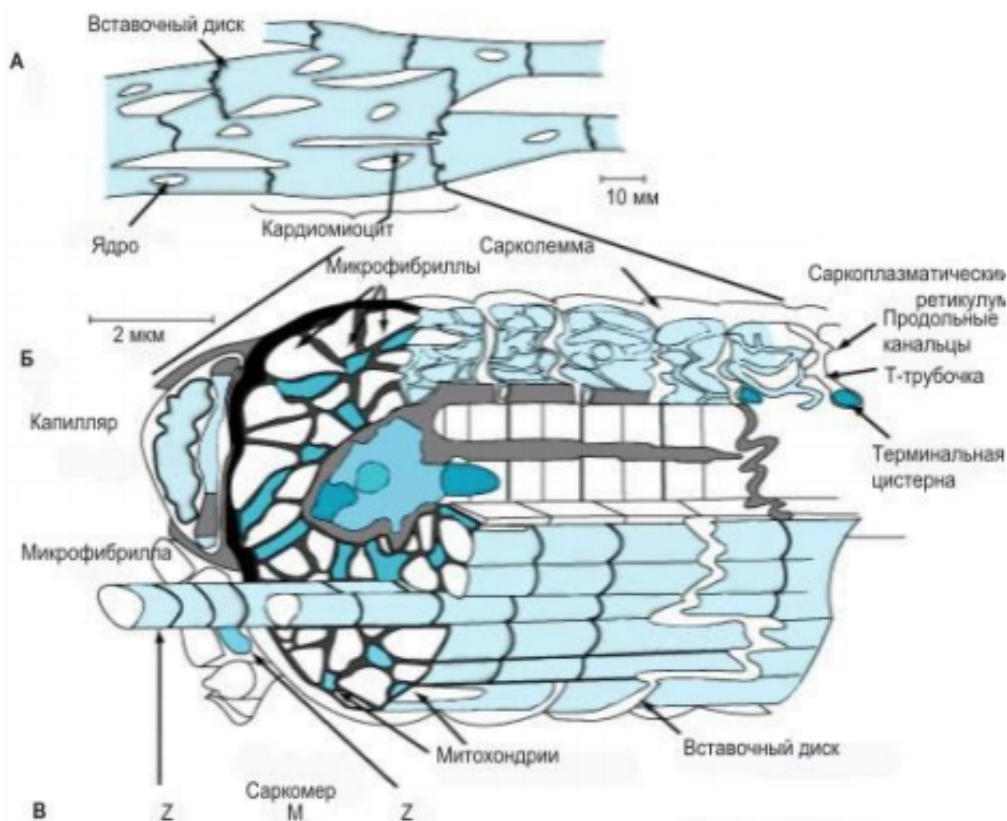


Рисунок 3.5 Строение волокон кардиомиоцитов

Энергопотребление кардиомиоцита

АТФ в кардиомиоците тратится на работу натрий-калиевых ионных насосов, производство и поддержание активности РНК и белков, для сокращения миофибрилл, закачку кальция в саркоплазматический ретикулум, внеклеточное пространство и митохондрии. Источниками энергии (рисунок 3.6) в сердце являются такие вещества как глюкоза, молочная кислота, свободные жирные кислоты, кетоновые тела (ацетон, ацетоацетат), а также большое количество энергии запасено в фосфокреатине.

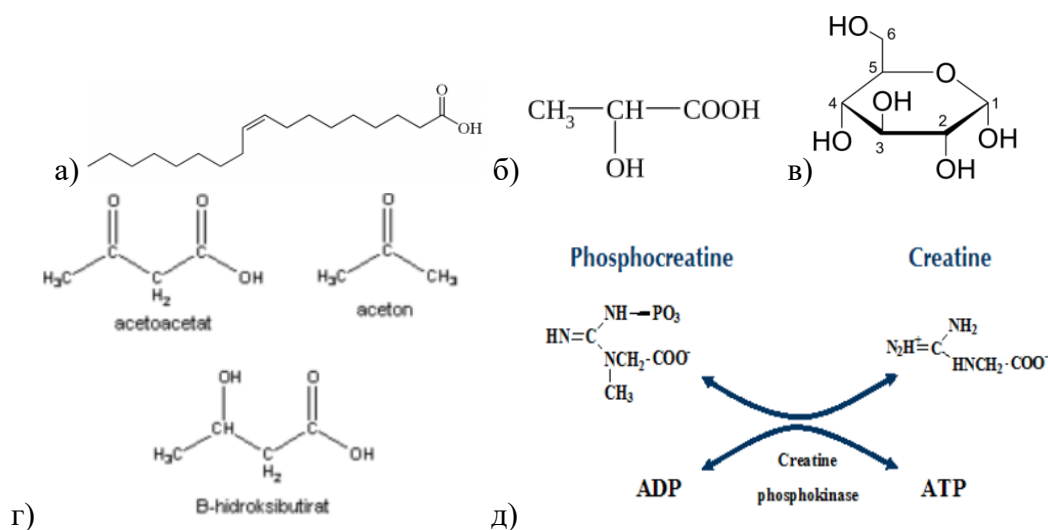


Рисунок 3.6 а – свободная жирная кислота, б – молочная кислота, в – глюкоза, г – кетоновые тела, д – макроэрги креатин и фосфокреатин

ПД кардиомиоцита

Потенциал покоя примерно такой же, как и скелетного миоцита (-93мВ). Выражены хлорные токи. При деполяризации входящий натриевый ток, через тетродотоксиновые натриевые каналы. Далее постепенно, с блокировкой натриевых каналов (около 400мс) развивается сначала быстрый низкопороговый кратковременный кальциевый ток через кальциевые Т-каналы. К моменту, когда затухает натриевый ток, развивается кальциевый ток через L-каналы. Это на некоторое время перекрывает выходящий калиевый ток, стремящийся восстановить потенциал покоя. Далее кальциевые каналы блокируются, калиевый ток, включая ток через натрий зависимые калиевые каналы (которые активируются, когда в цитоплазме увеличивается концентрация натрия) реполяризует клетку. Также имеет натрий-кальциевый обменник. Во время фазы плато потенциал близок к натриевому равновесному, так что обменник пропускает кальций в клетку, но при этом выбрасывает из клетки три ионы натрия, тем самым помогая натрий-калиевой АТФазе выкачивать натрий из клетки. Во время фазы покоя этот обменник работает в обратную сторону – закачивает натрий внутрь клетки, кальций наружу – концентрация кальция в цитоплазме падает, мышца расслабляется. После ПД период абсолютной рефрактерности составляет около 50 мс.

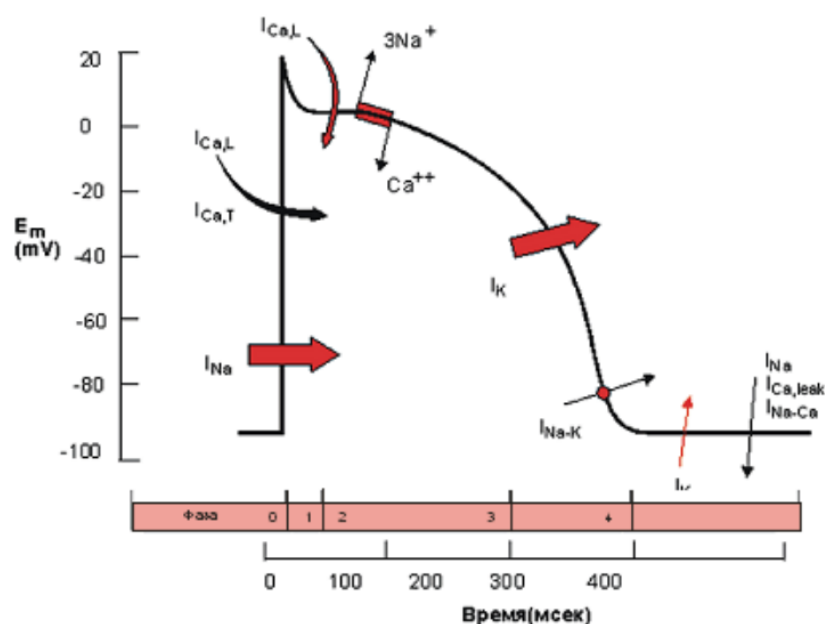


Рисунок 3.7 ПД кардиомиоцита и его ионные токи

Регуляция Ca тока сердечными гликозидами

Известно, что сердечные гликозиды улучшают работу сердца. Ранее предполагали, что дигоксин подавляет работу натрий-калиевой АТФазы, так что клеткой затрачивается меньше АТФ, и больше АТФ остается на работу сократительного аппарата. Данное предположение было признано неубедительным. Сейчас считается, что происходит подавление работы Na/K АТФазы, что приводит к росту внутриклеточной концентрации натрия, происходит подавление работы натрий-кальциевого насоса, и происходит накопление внутриклеточного кальция, что ведет к усилению сокращений. Таким образом, дигоксин оказывает положительное инотропное действия и применяется при сердечной недостаточности.

Без специальной диагностики нельзя применять различные сердечные препараты, т.к. приступ может появляться на фоне избыточного содержания кальция (в этом случае необходимо блокировать кальциевые канала и усилить откачку кальция) или на фоне недостатка кальция (необходимо усилить его поступление в цитоплазму). Универсальными способами облегчения состояния человека с сердечным приступом являются помещение человека горизонтально для усиления венозного возврата, избавление от перетягивающих предметов одежды и украшений в области шеи, применение сосудорасширяющих препаратов, использование холодных вещей или холодного воздуха, т.к. уменьшение температуры способствует увеличению растворимости кислорода в эритроцитах, применение нитроглицерина (донор NO, способствует расширению сосудов).

Отрицательное инотропное действия оказывают антагонисты Ca-каналов L типа: верапамил, дилтиазем, нифедипин. В среде с пониженным содержанием Ca сила

сокращений снижается, при удалении кальция из внешней среды сокращения прекращаются вовсе. Таким образом уменьшается фаза плато, расход АТФ, сократимость сердца. Увеличивается кровоток, снижается общее системное давление, таким образом уменьшается риск разрыва сосудов. При этом ПД практически не падает, т.к. кальциевые каналы начинают пропускать заметное количество натрия (приводит к удлинению деполяризации), а значительная часть калиевых каналов является Са-зависимыми, так что при падении входа кальция в клетку калиевый ток частично инактивируется, что ведет к ослаблению реполяризации.

Эндокард человека имеет множество лакун внутри, и было выяснено, что порции крови из разных лакун фактически идут в разные части тела и органы. Так что инфаркт области, которая прилегает к этой лакуне, четко коррелирует с последующими повреждениями в определенных частях тела. Состав этих порций крови различается не только по количеству кислорода, но и по гормонам.

Автоматия сердца

У сердца нет управляющего звена со стороны нервной системы. Нервная система оказывает регулирующее действие на собственный ритм сердца. В толще стенки предсердия имеются специальные мышечные клетки, практически не имеющие сократительных белков и похожие на эмбриональные. Эти клетки также соединены щелевыми контактами и образуют центры автоматии и проводящие волокна. Существует три центра автоматии. Первый находится в месте впадения верхней правой вены, у некоторых животных вынесен за пределы предсердия (в синус) – синусный узел, у человека называется синоатриальным узлом. Имеет самую высокую частоту импульсации (80-90 ударов в минуту) и является главным ритмоводителем.

По трем пускам возбуждения распространяется по предсердиям, достигает второго узла автоматии – атриовентрикулярного узла (50-60 уд/мин). В норме его функцией является замедление возбуждения и обеспечение возможности перекачивания крови из предсердия в желудочек (скорость проведения возбуждения падает от 1-3 м/с до 0.03-0.12 м/с). Между предсердиями и желудочками есть соединительнотканная фиброзная ткань, не проводящая возбуждение, и единственный путь проведения возбуждения – атриовентрикулярный узел. Риск блокады атриовентрикулярного узла можно диагностировать с помощью ЭКГ: между зубцом, отражающим возбуждение предсердий и зубцом, отражающим проведение по желудочкам слишком большая пауза.

В норме далее возбуждение проходит по ножкам Гиса (правая, левая, задняя), которые ветвятся и превращаются в волокна Пуркинье. Волокна Пуркинье имеют щелевые контакты, соединяющие их с миоцитами. Таким образом, происходит иннервация мышечных клеток рабочего миокарда. Блокада ножек Гиса сильно угнетает работу сердца. Проводящая система доставляет возбуждение по ножкам Гиса, и сокращение начинается с верхушки сердца, и далее происходит «снизу—верх».

Лекция 4. Клетки проводящей системы сердца. Регуляция частоты сердцебиения

Проводящая система сердца

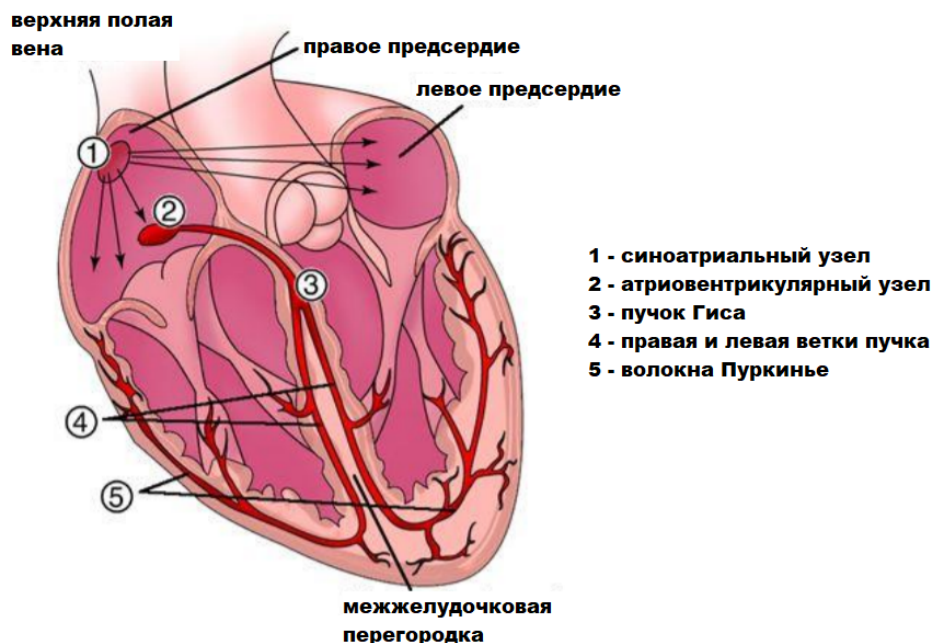


Рисунок 4.1 Общее строение проводящей системы сердца человека

В первую очередь, проводящая система - это мышечные клетки, которые имеют небольшое количество сократительных белков, способны к сокращению, но больше напоминают эмбриональные мышечные клетки. На границе предсердия (атриум) и венозного синуса находится синоатриальный узел, который может иметь другое название у различных животных в зависимости от расположения. В частности, у лягушки синус сильно разросшийся, и узел вынесен в него - синусный узел. Также выше синусного узла располагаются возбудимые клетки, в норме не работающие.

Синоатриальный узел является главным ритмоводителем, может создавать импульсы в изолированном режиме (миогенная автоматия), благодаря ему сердцебиение человека составляет в норме 70-90 уд/мин. Далее возбуждение по проводящим структурам предсердий, а также по непосредственно синцитию, проходит до узла автоматии второго порядка - атриовентрикулярного узла. Единственной структурой перегородки сердца, через которую может проходить возбуждение, является район атриовентрикулярного узла. При переходе через перегородку происходит сильное замедление скорости проведения возбуждения – атриовентрикулярная задержка (до 0.3 м/с). Это помогает разграничить во времени сокращение предсердий и желудочков. Атриовентрикулярный узел также может быть ритмоводителем при нарушениях работы синоатриального узла. Говорят о градиента автоматии – ритмоводители второго и далее порядков имеют все меньшую частоту импульсации.

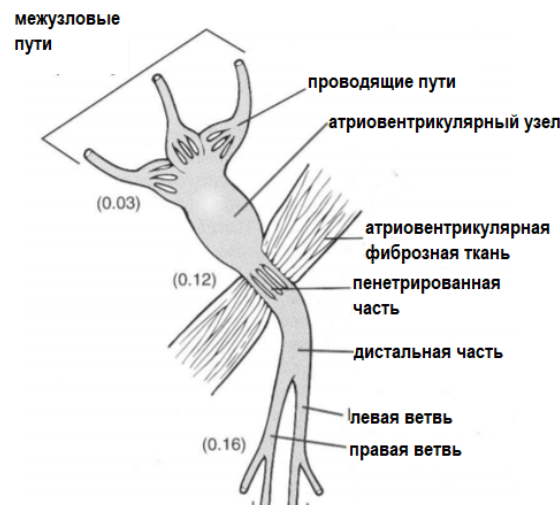


Рисунок 4.2 Строение атриовентрикулярного узла

После прохождения через перегородку скорость проведения возбуждения снова резко возрастает. Возбуждение охватывает внутренние части сердца, сосочковые мышцы при помощи пучка и ножек Гиса, и далее на рабочий миокард расходятся волокна Пуркинье, где скорость проведения возбуждения снова возрастает до 5 м/с. Возбуждение сначала охватывает верхушку сердца, затем распространяется по рабочим миоцитам. Кровь выталкивается «вверх» в дугу аорты, чтобы обеспечивать кровью мозг.

Миогенная автоматия

Для работы проводящим клеткам сердца требуются каналы, делающие их ПД непохожим на ПД других клеток. У ПД клеток синусного узла нет фазы плато, нет устойчивого потенциала покоя. Фаза 0 у водителя ритма завалена вниз (нет быстрых тетродочувствительных натриевых каналов, обеспечивающих взрывную скорость развития ПД в нейронах или мышечных клетках), развитие ПД обеспечивается входящими калиевыми и кальциевыми токами. Основной ток – медленный кальциевый ток. Он высокопороговый, для запуска требуется первичная активация быстрых кальциевых Т-токов. Т-ток контролирует «переход» от фазы покоя к ПД, может влиять на частоту сердцебиений. Также большую роль играет натрий-кальциевый обменник. Плавная реполяризация происходит за счет открытия калиевых каналов (кальций-, ацетилхолин-, электро-чувствительные). Миогенную автоматия обеспечивает псевдопотенциал покоя – медленная диастолическая деполаризация (МДД). Обеспечивается с помощью: funny-тока – плавно нарастающий катионный ток, в первую очередь натриевый, а также калиевого тока обратного выпрямления.

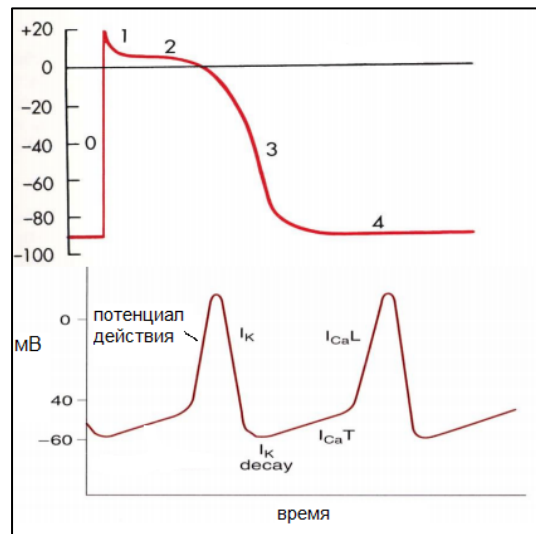


Рисунок 4.3 ПД в кардиомиоцитах (сверху – рабочего миокарда, снизу – синоатриального узла)

У водителей ритма второго и более порядков наблюдаются сходства с ПД клеток рабочего миокарда: заостренная фаза развития ПД, потенциал покоя ниже -60 мВ. За счет этого частота импульсации водителей ритма второго более порядков снижается.

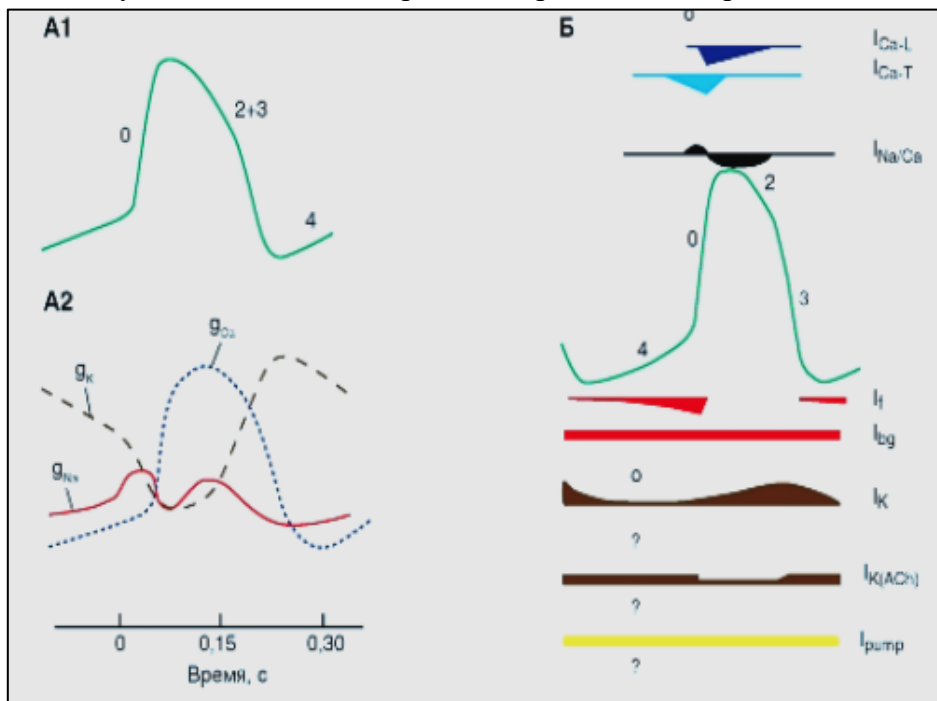


Рисунок 4.4 Стадии ПД клетки ритмоводителя, соответствующие токи и кривые проводимости

Не у всех животных автоматия сердца миогенного происхождения. Так на рис. 4.5 изображена форма ПД клетки сердца краба. На медленную спонтанную миогенную

автоматию накладывается быстрая нейрогенная автоматия, обеспечивающиеся быстрыми натриевыми токами. Такой вид смешанной автоматии характерен для животных, которым требуется быстро менять уровень обмена веществ при разных видах деятельности. Регуляция происходит за счет медиаторов ЦНС: ингибирующий – ГАМК, активирующие – дофамин, ацетилхолин.

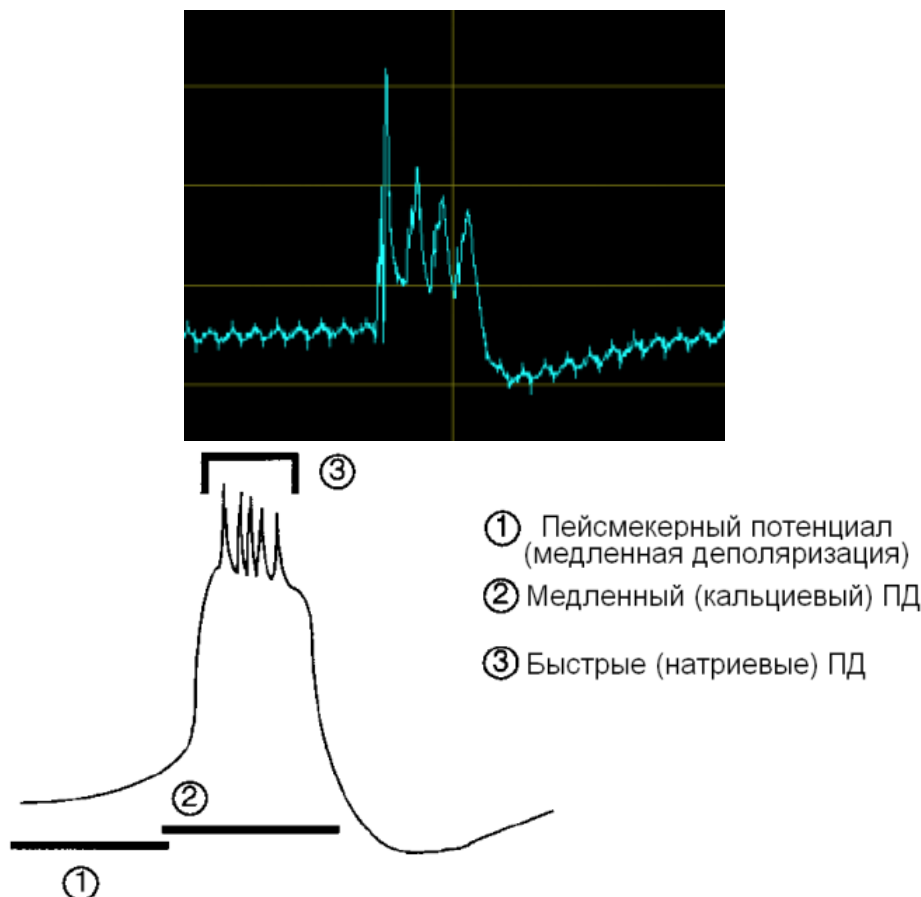


Рисунок 4.5 ПД сердца краба

ПД волокон Пуркинье и пучка Гиса самые длинные, чтобы за счет периода последующей рефрактерности избежать перехода возбуждения обратно в предсердия. Для возбуждения сердца током необходимо приложить ток большой величины, т.к. синцитий сердца имеет большую емкость, и это предотвращает сбивание ритма сердца внешними токами, но мешает при реанимации пациентов при остановке сердца. Современные искусственные пейсмекеры вшиваются под кожу, их контакты проходят прямо в сердце к рабочему миокарду желудочков и предсердий. В таких пейсмекерах предустановлен кардиограф, считывающий работу сердца и включающий пейсмекер только при остановке сердцебиения – за счет этого подобные пейсмекеры медленно расходуют заряд и могут работать до нескольких лет.

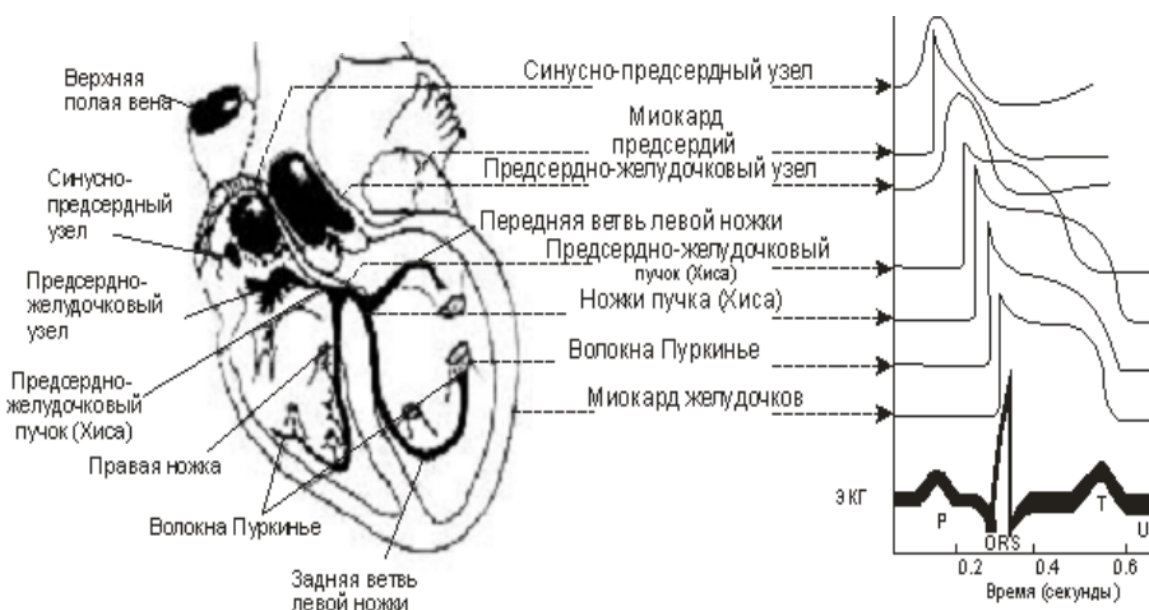


Рисунок 4.6 ПД различных клеток сердца

Итого, назначение проводящей системы сердца:

- Синхронизация возбуждения
- Атриовентрикулярная задержка
- Блок ретроградного проведения

ЭКГ

При измерении кардиограммы оба электрода активны, измеряется разность токов на двух проводках. Простимулируем одиночный кардиомиоцит: волна возбуждения охватит сначала левую часть клетки, затем с задержкой правую. Т.е. потенциал сначала будет регистрироваться на левом электроде, затем с отставанием появится на правом электроде (рис.4.7, а). Необходимо вычитать эти два потенциала друг из друга. Когда ПД есть только на одном электроде, видим при вычитании зубец вверх (рис.4.7 б). На первом электроде далее потенциал уже падает, к этому времени возбуждение доходит до второго электрода, видим небольшой зубец, направленный вниз. Далее фаза плато «на» электродах компенсирует друг друга, видим прямую линию (длина фазы плато коррелирует с длиной нулевой линии; также перекося этой линии будет характеризовать о нарушении фазы плато в одной из частей регистрируемой клетки). Т.к. реполяризация в области второго электрода заканчивается позже, то увидим отклонения вниз от нулевой линии. Такого вида кардиограмма действительно регистрируется у животных с «трубчатым» сердцем, например, у некоторых червей.

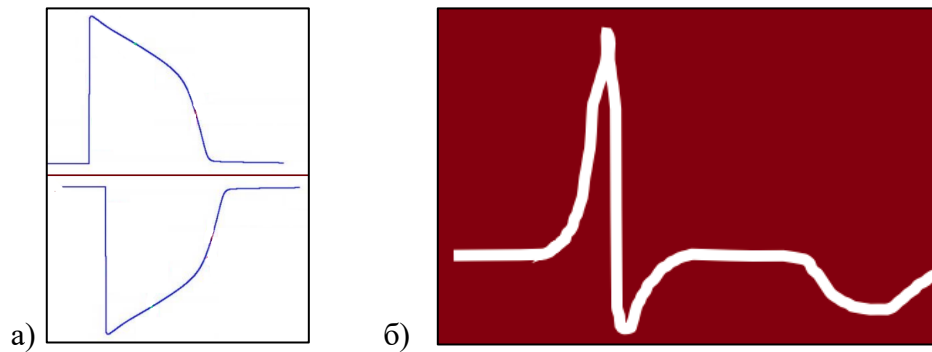


Рисунок 4.7 Возбуждение, регистрирующееся на двух электродах. Результат их взаимного вычитания

Если сердце представляет собой трубку из возбуждающих друг за другом плавно клеток, то ЭКГ будет в виде плавных волн (широкие зубцы) (рис.). Если в трубке уже представлены группы быстро возбуждающихся клеток, то на ЭКГ будут выделяться зубцы. В двухкамерном сердце рыбы направление тока крови все еще линейно, за счет наличия камеры предсердия появляется дополнительная волна на ЭКГ (рис.). Сердце человека представляет собой, фактически, сложенную пополам трубку. Зубцы, отражающие возбуждение желудочка, стали перевернуты, появились дополнительные зубцы.

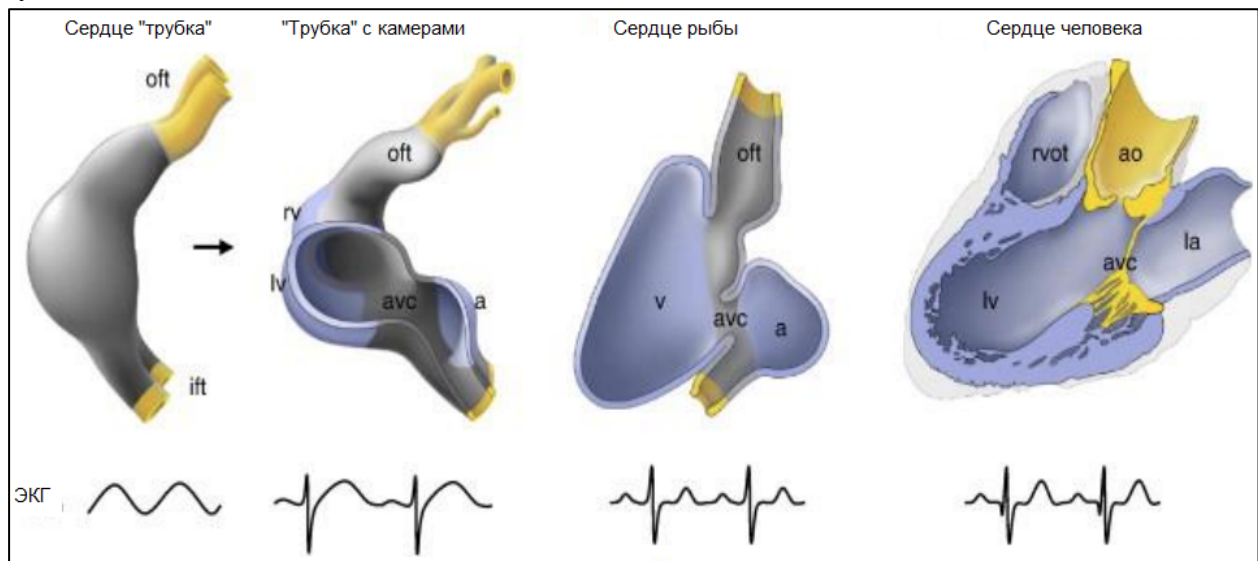


Рисунок 4.8 ЭКГ сердец различного строения



Рисунок 4.9 ЭКГ форели

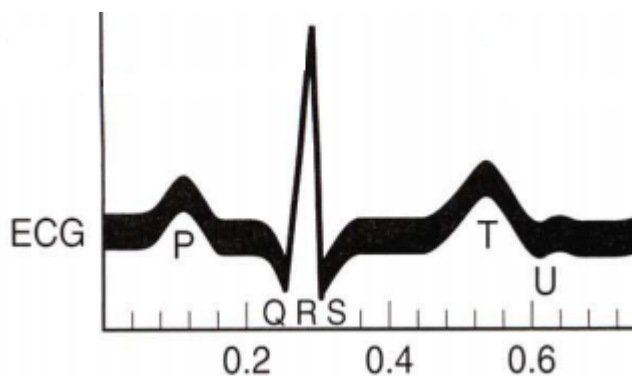


Рисунок 4.10 ЭКГ человека

На ЭКГ человека (рис.2.10) выделяют зубцы P, Q, R, S, T, U. Первая волна, отражающее возбуждение клеток предсердий – P (пока представим, что электроды располагаются один сверху, другой снизу от сердца, получается «линия отведения»). Далее располагается прямая линия – интервал P-Q, отражающий фазу плато предсердных миоцитов, коррелирует с временем атриовентрикулярной задержки. Зубец Q направлен вниз, отражает возбуждение перегородки желудочков с сосочковыми мышцами, направленно «вверх». Далее мощное синхронное возбуждение распространяется к верхушке сердца и дает зубец R. Ширина зубца отражает синхронность этого возбуждения. Зубец S отражает возбуждение рабочего миокарда желудочков. Далее опять следует прямая линия, отражающая фазу плато клеток желудочков. Зубец T отражает реполяризацию клеток желудочка, его ширина отражает рассинхронизированность этой реполяризации. Зубец U присутствует не всех людей и отражает отстающие реполяризующиеся клетки волокон Пуркинье, пучка и ножек Гиса. Реполяризация клеток предсердий не наблюдается в качестве отдельного элемента ЭКГ, так как «съедается» зубцом R.

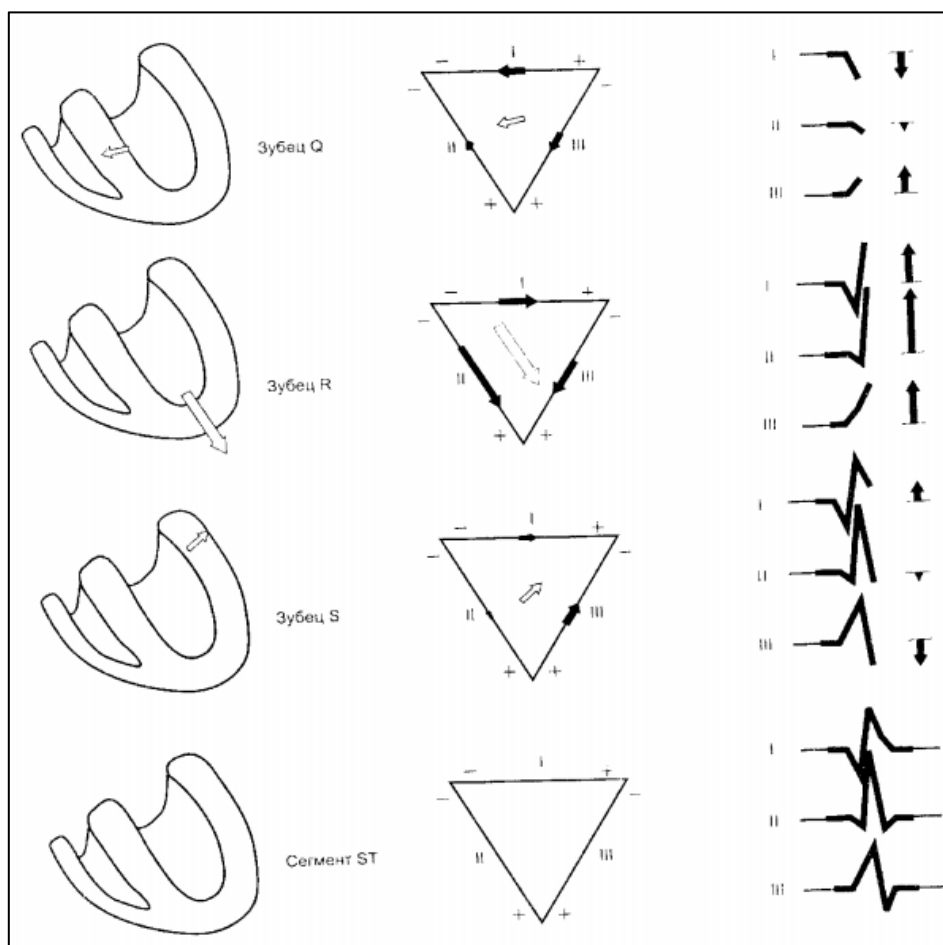


Рис. 4.11 Генез комплекса QRS при трех отведениях

В норме электрическая ось сердца совпадает с анатомической осью сердца, и по направлению зубца R можно определить расположение сердца в грудной клетке. Также положение электрической оси сердца помогает диагностировать аномальные разрастания стенок сердца.

Регистрация ЭКГ

Кардиография по Эйнтховену. Правая рука – касный провод, левая нога – зеленый провод, левая рука – желтый провод. Три отведения:

- первое отведение – между правым и левым плечом
- второе отведение - между правым плечом и левой ногой линия, практически параллельная электрооси сердца
- третье отведение – линия между левой рукой и левой ногой, вертикальная ось

Отведения по Вильсону (рис. 4.12): монополярное отведение, v1-v6, крепление по двух сторонам от грудины, по нижним свободным ребрам, шестой электрод почти у позвоночника.

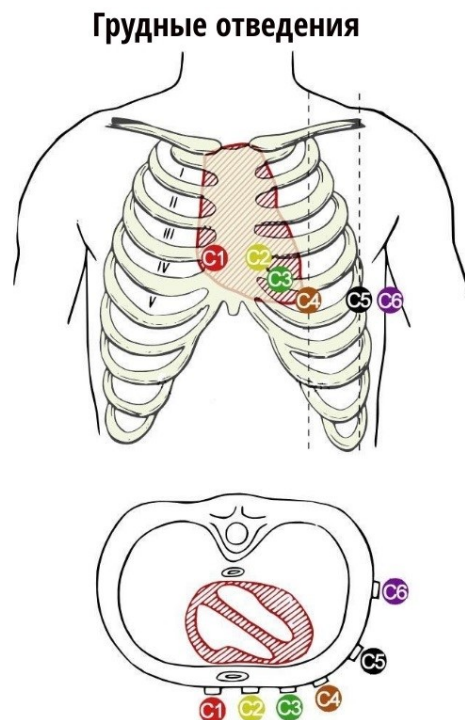


Рис. 4.12 Отведения по Вильсону

Усиленные отведения по Гольдбергеру: один электрод оставили активным, остальные два соединили с заземляющим электродом.

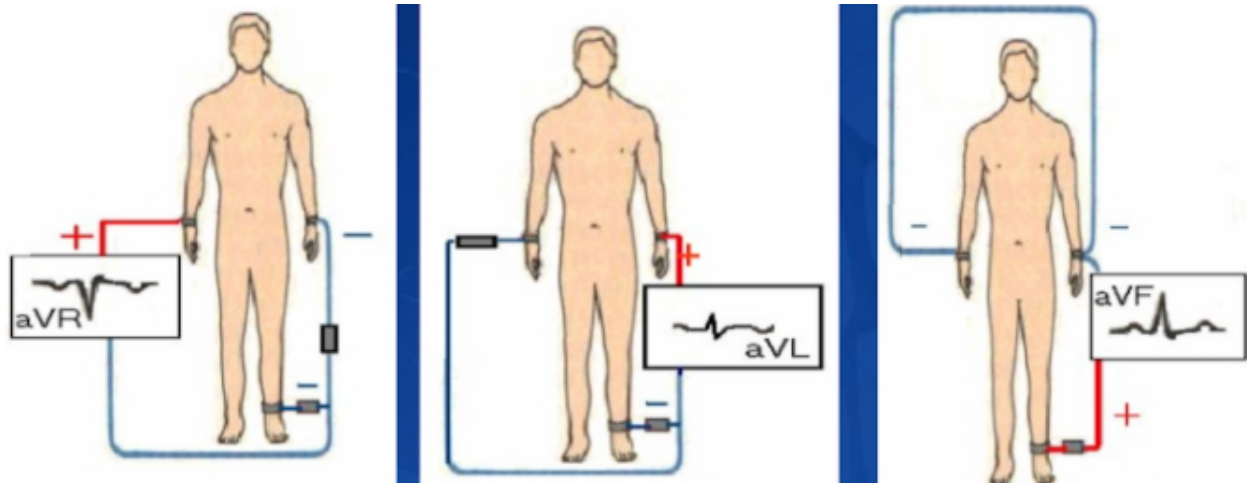


Рис. 4.13 Отведения по Гольдбергеру

Патологические зубцы ЭКГ

При тахикардии – учащенный ритм сердца, брадикардия – замедленный. Синусная тахикардия – учащение импульсов синоатриального узла. Синусная брадикардия возникает из-за активности блуждающего нерва, опасна полной остановкой сердца. Синусная тахикардия более опасна, т.к. сердце испытывает кислородное голодание и дефицит питательных веществ, грозит ишемией. Ишемия отображается в

виде подъема или переворота зубца T (рис. 4.14).

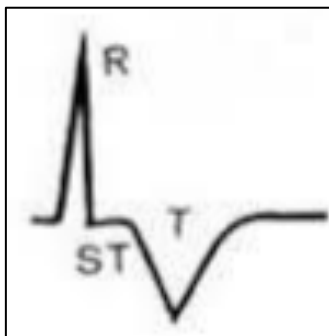


Рис. 4.14 Переворот зубца T

Блокада левой ножки Гиса приводит к нарушению форму зубца R, блокада правой ножки Гиса ведет к расширению зубца S, его преобладание над зубцом R или раздвоение зубца R (рис. 4.15).

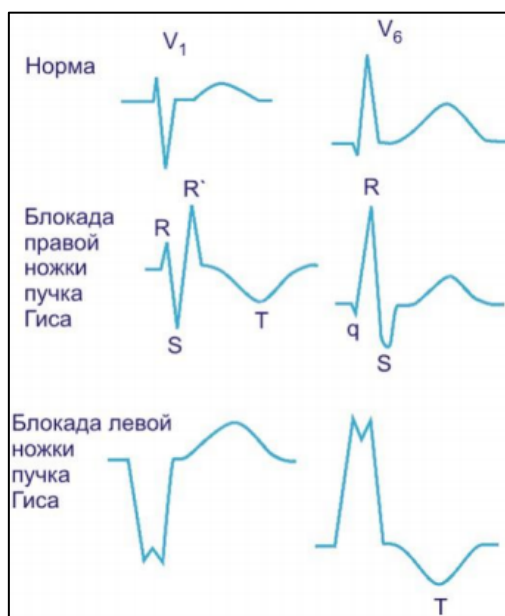


Рис. 4.15 Аномальные зубцы при блокаде ножек Гиса

Во время острой фазы инфаркта на ЭКГ наблюдается «кошачья спинка», с противоположной стороны от поврежденного участка наблюдается зеркальная кошачья спинка. Клетки в зоне некроза и вокруг нее не могут удерживать потенциал покоя, происходит апоптоз клеток и образование рубца. В зависимости от размера и положения очага поражения меняется кардиограмма, чаще всего наблюдается прямая линия вместо всего желудочкового комплекса вследствие рассинхронизации волны возбуждения. Инфаркт сопровождается различными симптомами, в том числе посинение тканей из-за нарушения кровотока, боль в различных областях тела (но в сердце отсутствуют болевые рецепторы), а также повышением тревожности (выделяются пептиды, оказывающие протревожное действие).

Лекция 5. Система кровообращения

Строение и развитие сердечно-сосудистой системы

У млекопитающих замкнутая кровеносная система, которая состоит из большого и малого кругов кровообращения. Большой круг кровообращения начинается из левого желудочка и идет через все органы. Малый круг кровообращения начинается из правого желудочка и идет к легким. Таким образом, сердце объединяет два круга кровообращения, но, по сути, они разделены. Только необходимость качать одинаковое количество крови через оба круга и синхронно его изменять вынуждает сердце быть единым целым, а не двумя отдельными насосами.

У плода легкие не работают, и сосуды, идущие к ним, спазмированы. Поэтому из правого желудочка кровь идет не в легкие, а через артериальный (боталлов) проток идет к дуге аорты и сливается с ней. С этого момента кровь из обоих кругов идет дальше к органам. Кровь, которая приходит в правое предсердие, через овальное отверстие, имеющее клапан, попадает в левую часть сердца. Таким образом, сердце работает как двухкамерный орган, а не четырехкамерный.

Когда ребенок делает первый вдох, у ребенка за счет движения диафрагмы вниз воздух засасывается в легкие под влиянием возникшего отрицательного давления. Вместе с воздухом в легкие под влиянием давления нагнетается кровь в сосуды. Кровь также течет и в боталлов проток. В этот момент у него резко увеличивается тонус, и он спазмируется, кровоток через него резко падает. За счет того, что увеличивается давление в правом предсердии, закрывается клапан овального отверстия. Таким образом, в первые минуты после рождения два круга кровообращения разделяются. Однако, полностью боталлов проток зарастает примерно через неделю после рождения. Если этого не происходит в течение полугода-года, то могут появиться признаки асфиксии (одышка при подвижности, посинение кожи лица). В этом случае необходимо делать операцию по зашиванию либо овального отверстия, либо боталлова протока.

Типы кровеносных сосудов

Исходя из функций, у нас можно выделить пять видов кровеносных сосудов, которые отличаются не только по назначению, но и по строению:

1. Артерии (имеют толстую мышечную стенку)
2. Артериолы (образуются в результате ветвления артерий; имеют тонкую, но очень реактивную мышечную стенку, а также сфинктеры перед капиллярной сетью)
3. Капилляры (не имеют мышечной стенки, только базальную мембрану и эндотелий)
4. Венылы
5. Вены (имеют клапаны и, в первую очередь, эластическую оболочку; мышечная оболочка выражена слабее, чем у артерий)

Все типы сосудов обычно идут в одном пучке. На связках этот пучок крепится к

внутренним органам или к соединительным тканям.

Уравнение Хагена-Пуазейля было выведено для ламинарного потока несжимаемой жидкости по горизонтальной жесткой цилиндрической трубке. Соотношение весов разных членов этого уравнения сохраняется для потока крови по сосудам. Само уравнение:

$$Q = \Delta P \pi r^4 / 8 \eta l$$

- Q – объемная скорость потока (объем крови, который с определенной скоростью протекает через сосуд)
- ΔP – перепад давления (разность давления в начале и в конце сосуда, она формируется благодаря работе сердца)
- r – радиус сосуда (четвертая степень говорит нам о том, что гораздо эффективнее регулировать ширину просвета сосудов для изменения скорости потока, чем изменять эффективность работы сердца)
- η – коэффициент вязкости жидкости (когда кровь течет по крупным сосудам, то ее форменные элементы и белки текут в центре потока, а жидкая фракция – по периферии, поэтому в крупных сосудах вязкость крови ближе к воде, в мелких же сосудах она гораздо выше, следовательно, кровоток более медленный, что важно для газообмена и обмена веществ)
- l – длина трубки (сосуда)

Объемную скорость кровотока можно мерить прямым способом: например, сделать надрез артерии и смотреть, насколько быстро капает кровь. Однако, на людях сейчас используют непрямой способ – *окклюзионную плетизмографию*. В данном методе происходит сдавливание манжетов (плеча, пальца) и пережатие давления таким образом, что кровь течет только по артериям. Таким образом, рука при таком сдавливании заполняется кровью. По тангенсу угла наклона скорости наполнения сосуда, в который опущена рука (палец) можно узнать скорость кровотока.

Разные виды сосудов имеют различное сопротивление току крови. Несмотря на то, что капилляры являются самыми тонкими сосудами, поскольку у них большая площадь поверхности, они не оказывают самого большого сопротивления кровотоку. То же касается и крупных артерий, которые имеют большой суммарный радиус. Артериолы и мелкие артерии – достаточно тонкие, но недостаточно разветвленные сосуды. На них приходится половина общего сопротивления сосудов кровотоку, то есть они имеют самое большое сопротивление. Это говорит о том, что, меняя их радиус, можно менять поток по капиллярам. Именно эти сосуды эффективно меняют общий кровоток и перераспределяют кровь между разными органами.

Емкость сосудов – объем жидкости, которая содержится в них. Достаточно много крови содержится в крупных артериях, но их емкость более, чем в 3 раза уступает суммарной емкости вен. В венах содержится более 60% всей крови организма. Крупные вены являются депо крови. При физических нагрузках увеличивается сердечный выброс,

в связи с чем кровь может быстро перекачаться вверх в артериальное русло, а затем – в те органы, где она нужна. Капилляры с их большой площадью необходимы для эффективного газообмена и обмена веществ. Вены также участвуют в данном процессе, так как они достаточно ветвистые.

Таким образом, по доминированию определенного параметра можно разделить сосуды на 3 типа:

1. Резистивные (мелкие артерии и артериолы)
2. Обменные (капилляры, венылы)
3. Емкостные (вены)

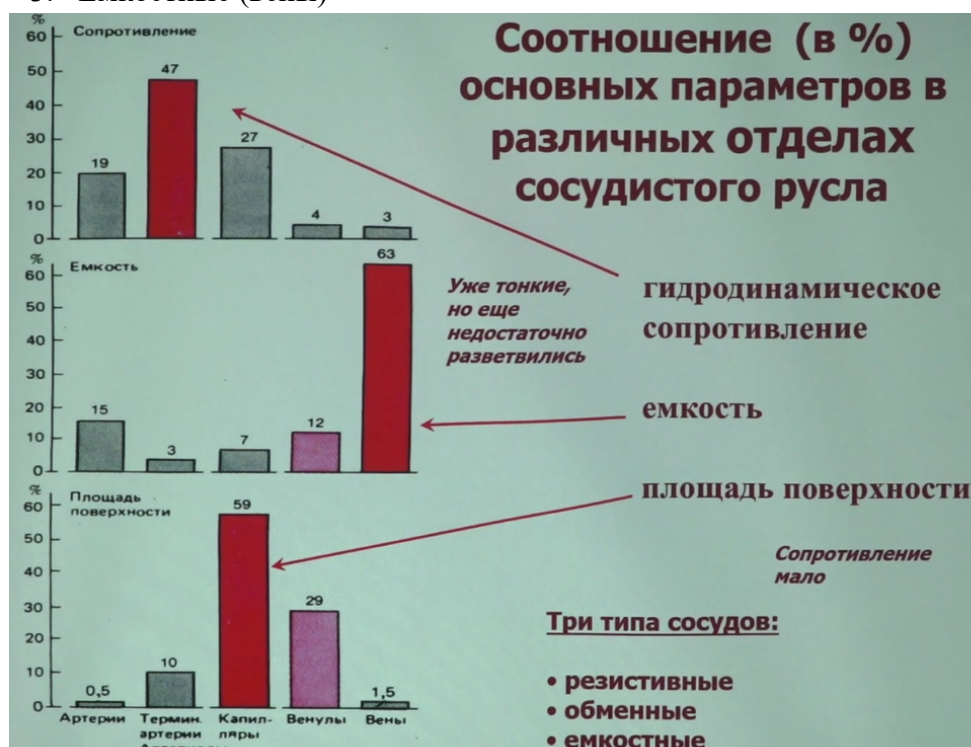


Рисунок 5.1 Соотношение основных параметров в различных сосудах кровеносного русла

Давление и скорость кровотока

Кровь заполняет предсердие, и далее она перекачивается в левый желудочек, давление в котором составляет примерно 120/80. С таким уровнем давление доходит до мелких артерий. Давление не падает из-за большого сопротивления мелких артерий и артериол. Аорта является более эластичным сосудом, чем более мелкие артерии, поэтому амплитуда колебаний не увеличивается.

Перед капиллярами и по всей их длине давление резко падает. Ключевая точка входа в капиллярный бассейн – 37 мм рт. ст. За эту точку «борются» все регуляторные механизмы, поскольку дальше сосуды не имеют мышц, и любое изменение давления в дальнейших сосудах (капиллярах) приводит к их пассивному расширению или

схлопыванию. Чтобы ткани все время получали одно и то же количество крови, все регуляторные механизмы направлены на поддержание давления в данной точке. В этом месте нет пульсовой волны, идет ламинарный поток крови. На выходе из капилляров этот поток падает до примерно до 20 мм рт. ст. При подходе к крупным венам давление становится близко к 0 мм рт. ст. Здесь же мы наблюдаем волны, которые очень важны. Они показывают, что предсердие оказывает присасывающую функцию крови к сердцу. Без нее кровь будет течь довольно плохо, так как практически нет перепада давления. Это большая проблема для нас как для прямоходящих существ.

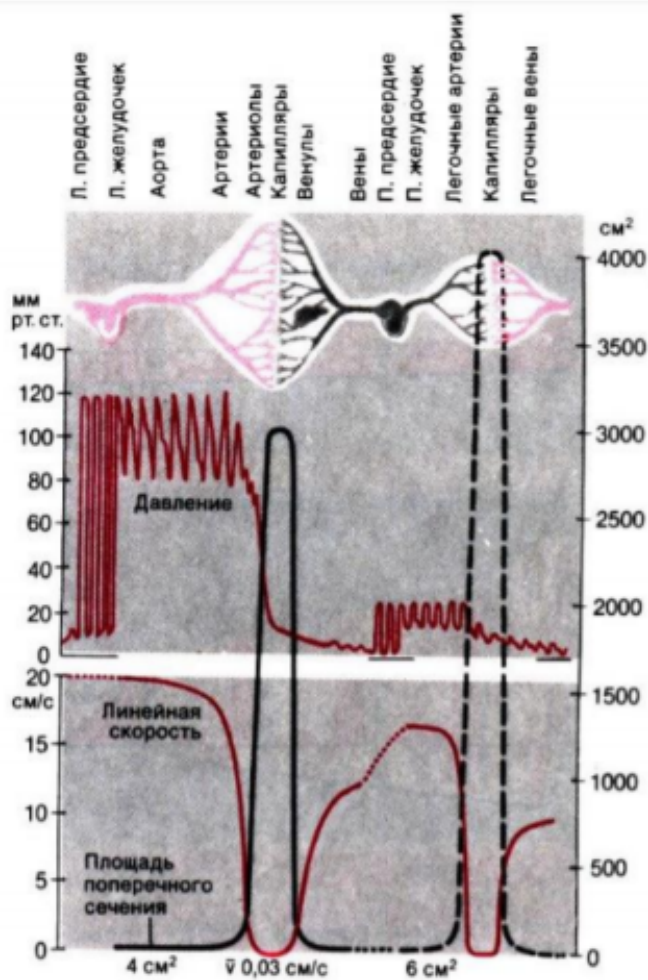


Рисунок 5.2 Давление и скорость кровотока в разных участках кровеносного русла

В легких перепад давления такой же, как и на выходе из сердца. Легочные капилляры имеют особенно тонкие стенки и очень большую площадь. Поэтому там требуется еще более строгое поддержание давления.

Линейная скорость кровотока в аорте – 20 см/с. При движении крови в сторону капилляров скорость снижается до 0,03 см/с. Затем скорость восстанавливается

примерно до 15 см/с при движении по крупным венам. Скорость в правом желудочке и в малом круге кровообращения меньше (но соизмеримо), чем в большом круге.

По площади поперечного сечения лидируют капилляры. Интересно то, что площадь поперечного сечения капилляров легочного круга кровообращения больше, чем системного круга примерно на 20%. Из этого можно сделать вывод, что насыщаемость крови кислородом и отдача углекислого газа имеет достаточно большой запас в дыхательной части по сравнению с газообменом в тканях.

Артериальное давление животного зависит не от его массы, а от его вертикального размера. Например, у жирафа оно составляет порядка 200 мм рт. ст., а у бегемота давление такое же, как у нас.

Широко используется *аускультативный метод* измерения артериального давления. В этом методе выслушиваются тоны Короткова (глухие удары) с помощью стетоскопа. Сфигномонометр в самом простом варианте состоит из манжеты, с помощью которой передавливается кровоток выше, чем систолическое давление и груши, которой накачивается воздух, что вызывает расширение трубки. Давление в трубке будет вытеснять воздух, и ртуть будет сопротивляться этому выдавливанию. По высоте ртутной трубки можно определить давление в шланге, которое будет всего на 10% выше, чем давление в артериях, которые, в основном, и сжимаются манжетой (сжатие остальных сосудов и дает искажение в 10%). Когда мы грушей пережали давление выше, чем максимальное, мы перестаем слышать тоны, так как кровь не течет. Тогда мы постепенно стравливаем давление, выпуская воздух. Когда давление в манжете сравнивается с давлением в сосудах, а именно – во время систолы, мы слышим первую порцию крови, которая проходит по лучевой артерии – верхний тон Короткова. Далее продолжается снижение давления в манжете, тоны становятся все громче. Когда давление становится ниже, чем диастолическое, то есть когда кровь течет и в систолу, и в диастолу, то поток перестает быть порционным. Из турбулентного (завихренного) он превращается в ламинарный (постоянный, без завихрений). Дальше мы либо вообще не слышим удары, либо они становятся глухими и едва слышными. Этот уровень будет показывать нижнее давление.

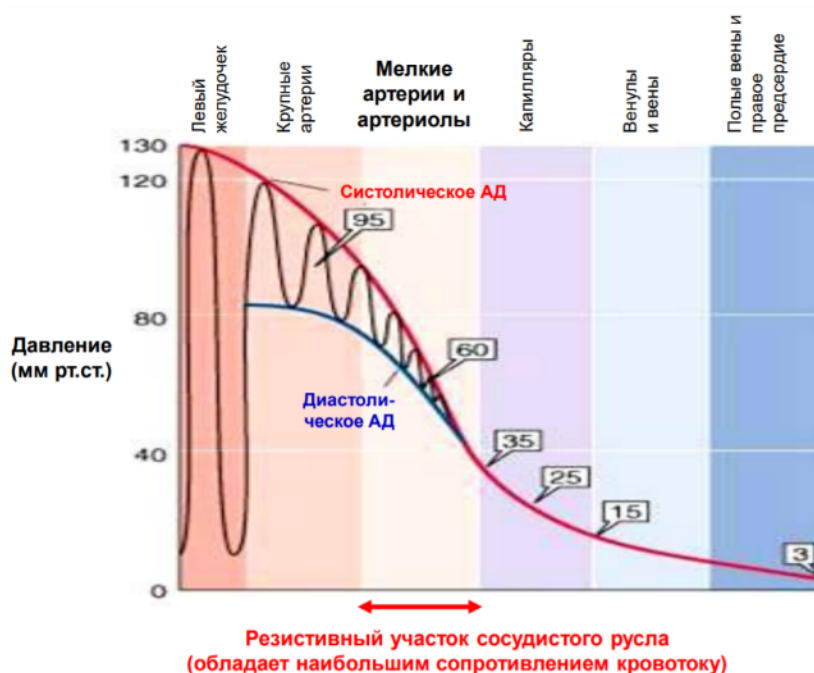


Рисунок 5.3 Давление в разных отделах кровеносного русла

Нижнее давление – очень важный измеряемый параметр. Если представить, что кровь течет не по эластичным сосудам, а по несжимаемым трубкам. Тогда после того, как сердце выдавило кровь, давление не будет падать. Оно будет находится на постоянном уровне до тех пор, пока вся жидкость не перетечет куда-либо. Если мы будем выдавливать кровь в пустой целлофановый пакет, то, как только поршень (сердце) остановится, вся жидкость вытечет в пакет, и давление упадет до нуля. На этих примерах хорошо видно, что нижнее давление отражает эластичность сосудов. Повышенный тонус сосудов отражается в повышении диастолического давления. Если наблюдается повышение нижнего давления без изменения верхнего, это означает, что сердце не может справиться с возникшим сжатием сосудов путем увеличения сердечного выброса. В результате, объемная скорость кровотока уменьшается. На рис. 3.3 мы видим, что среднее давление находится ближе к диастолическому.

Ток крови в артериях

Аорта – это не просто трубка, которая идет в верхнюю часть тела. В отличие от других крупных артерий, она может раздуваться, вбирая в себя около половины объема ударного объема крови (объема крови, выбрасываемого при одном ударе сердца). Когда сердце выбросило ударный объем и аорта раздулась, последняя постепенно начинает отдавать запасенный объем крови в дальнейшие сосуды. Таким образом, аорта является «компрессионной камерой», сглаживающей пульсации сердца.

В крупных артериях также расположены основные рефлексогенные зоны – дуга аорты и каротидный синус. Эти структуры несут основную информацию о давлении

крови и ее химическом составе. Если дуга аорты больше говорит нам о системном кровотоке, то каротидный синус – о давлении, идущем к голове. Это важно не только из-за того, что мозг требует обильного и регулярного кровоснабжения, но и потому, что черепная коробка не может расширяться, в связи с чем при повышении давления сосуды начнут давить на нее. В результате, могут передавливаться вены, идущие параллельно артериям. В результате, может развиваться отек, рост внутричерепного давления и сильнейшая головная боль.

Мелкие артерии – это основные регуляторы. В них есть сфинктеры, которые даже могут полностью закрывать кровоток к определенным органам, например, к коже. Регулирование объема кровотока через мелкие артерии и артериолы имеет сильную возрастную зависимость. У молодых людей растяжимость и тонус артериол небольшой, то у пожилых людей изменить поток крови с помощью растяжения стенок сосудов гораздо сложнее, что ведет к большим перепадам давления. Это происходит потому, что, помимо высокого тонуса из-за спонтанной мышечной активности артериол, они могут быть склерифицированы, то есть покрыты кальциевыми отложениями, также в них может наблюдаться рубцевание. Это является основной причиной инсультов и инфарктов.

Рассмотрим пульсовую волну в пальце. Сначала мы видим нарастание: чем оно быстрее и чем выше амплитуда пика, тем больше сердечный выброс. Далее идет инцизура, которая отражает работу клапанов. После этого мы видим спадающее плато, которое отражает тонус сосудов.

Строение стенки артерии

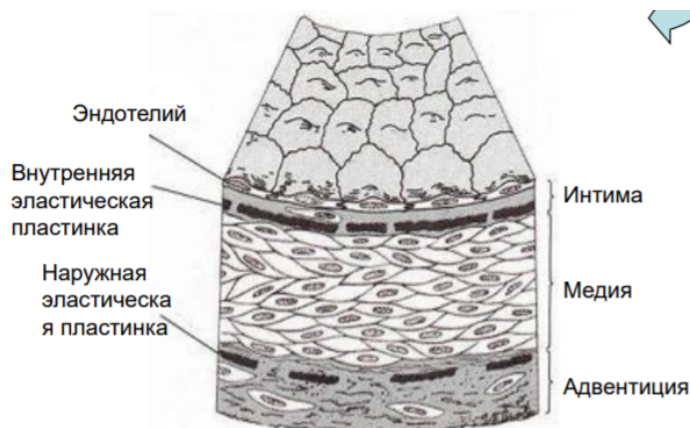


Рисунок 5.4 Строение стенки артерии

На срезе (см. рис. 5.4) видно, что рядом с артерией идет нерв. Также мы видим эндотелий (обычно он однослойный) – внутреннюю оболочку сосуда (интиму), гладкомышечную оболочку (медиа) и адвентицию (эластическая мембрана, соединительнотканые волокна и клетки, которые там живут). У артерий примерно в равных пропорциях есть эластические и коллагеновые волокна, что обеспечивает ей хорошую упругость.

Мышечные клетки, входящие в гладкомышечную стенку артерий, довольно мелкие и одноядерные. Они обладают спонтанным тонусом, что означает, что они в разной степени могут быть напряжены на протяжении всей жизни. Этот тонус может меняться плавно за счет отсутствия поперечной исчерченности. Клетки имеют нити актина, которые расположены пересекающимися пучками. Эти пучки крепятся к определенным точкам на наружной мембране – плотным тельцам (см. рис. 3.5). В расслабленном состоянии клетка длинная, при некотором тонусе она укорачивается.

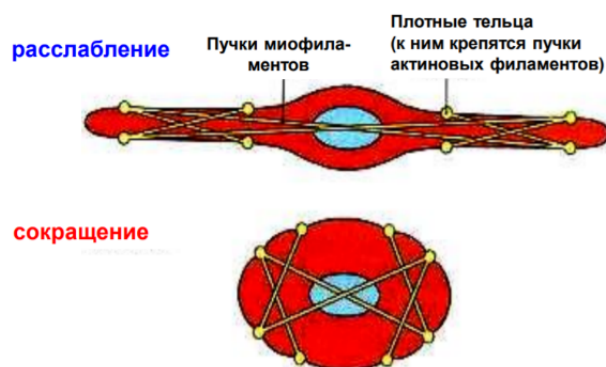


Рисунок 5.5 Гладкомышечная клетка

Таким образом, сосуд может менять свой просвет и при этом не сильно менять метаболизм. Это происходит из-за того, что кальций, который необходим для сокращения клеток, поступает, в основном, не из ЭПР, а из внеклеточной среды. Кальциевые каналы открываются в результате действия самых разных факторов: изменения напряжения сдвига, воздействия различных веществ, изменения потенциала на мембране (электрочувствительные кальциевые каналы).

Медленные и быстрые кальциевые каналы обеспечивают плавный, медленно развивающийся ответ. За этим ответом следует такая же плавная волна сокращения. Таким образом, идут перистальтические волновые движения по гладким мышцам. Это способствует пропихиванию крови по артериям. Интересно, что одна часть мышцы может сократиться, а другая – нет, то есть волны, идущие по сосуду, могут быть затухающими и с совершенно разными амплитудами.

Сокращение гладкомышечных клеток сосудов происходит иначе, чем у клеток скелетной и сердечной мускулатуры. Кальций связывается с миозином, а именно – с киназой, которая связана с легкой цепью миозина.

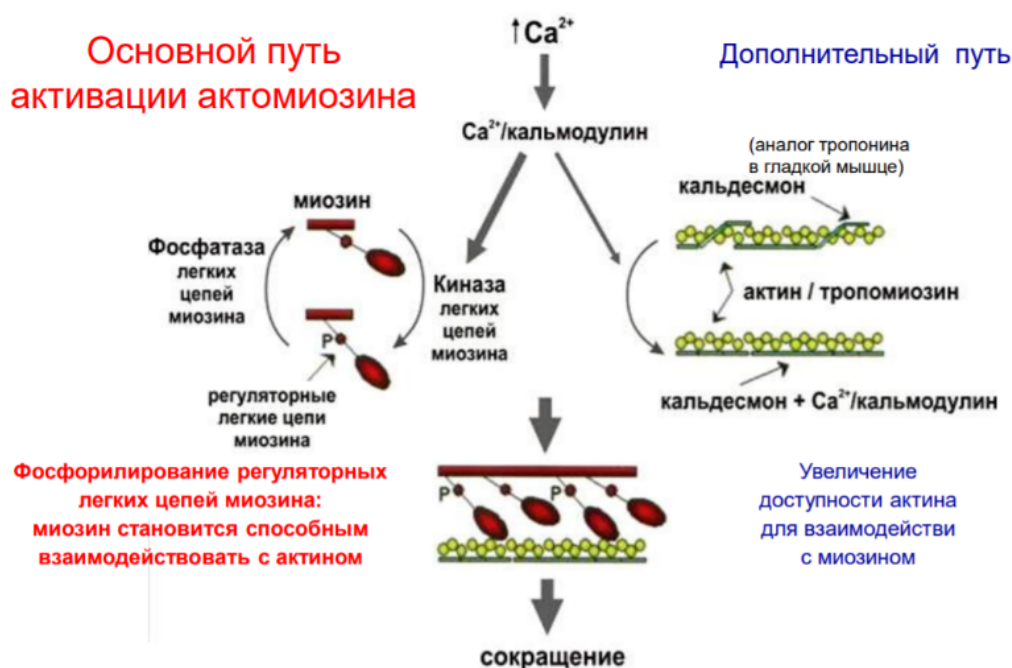


Рисунок 5.6 Сигнальные пути, регулирующие взаимодействие актина и миозина в гладкомышечных клетках

Сначала кальций из наружной среды или ЭПР попадает в цитоплазму и связывается с кальмодулином. Далее этот комплекс активирует киназу легких цепей миозина, которая фосфорилирует свои мишени, в результате чего может происходить связывание с актином и сокращение. Фосфатаза убирает фосфат с легких цепей, в результате чего происходит расслабление гладких мышц. Именно поэтому сокращения такие медленные и плавные. Основной путь, характерный для скелетной мускулатуры, также присущ гладкомышечным клеткам с той разницей, что вместо тропонина присутствует белок кальдесмон, с которым связывается кальций-кальмодулин. Этот путь дополняет основной для гладких мышц киназный путь и увеличивает доступность актина.

Строение капилляров

Капилляр отличается от артериол полным отсутствием гладких мышц. После артериол диаметром 20-50 мкм идут метартериолы диаметром 10-15 мкм, в которых еще есть некоторое количество гладкомышечных клеток. Перед самыми капиллярами часто лежат прекапиллярные сфинктеры – валики мышц, которые могут прекращать кровоток в дальнейших участках. Капилляры имеют диаметр около 5 мкм. Эритроцит при этом может иметь диаметр до 8 мкм, в связи с чем при прохождении капилляров он изгибается дугой. Это увеличивает эффективность обмена веществ.

Все капилляры имеют эндотелий. Между клетками есть плотные контакты. Через эндотелий молекулы, кроме газов и воды, особо не проходят. Весь остальной транспорт происходит за счет пиноцитоза. Сверху эндотелий покрыт базальной мембраной: она не

очень плотная, но может выдерживать некоторое изменения давления.

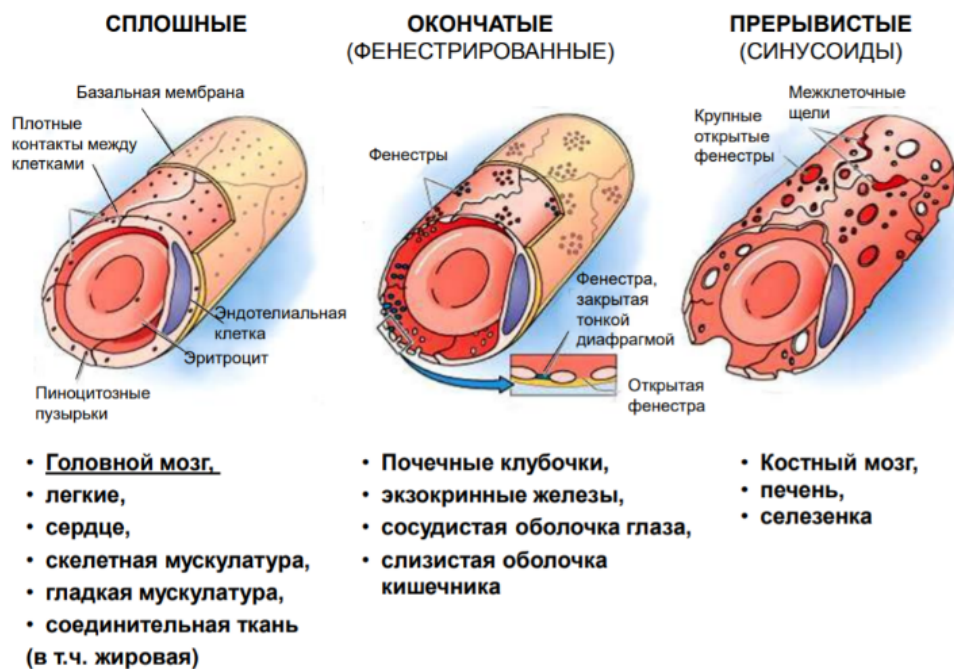


Рисунок 5.7 Различные типы капилляров

Существует три типа капилляров: сплошные, окончатые (фенестрированные), прерывистые (синусоиды). Большинство органов, включая легкие, покрыты сплошными капиллярами. Только в почках, секреторных железах, слизистой оболочке кишечника есть окна (фенестры) между клетками. В таких капиллярах, тем не менее, есть базальная мембрана, и через нее без особого разрешения не могут пройти клетки и крупные молекулы. В почках, на самом деле, у капилляров есть 3 защитных слоя: помимо эндотелия и базальной мембраны присутствуют также подоциты, которые эффективно фильтруют белки и другие крупные молекулы, не позволяя им сильно выходить из клубочка в почечный каналец. Поэтому барьер еще сохраняется. Только в костном мозге, печени и селезенке, в которых идет обновление крови, присутствует прерывистый эндотелий. Он не имеет базальной мембраны и имеет большие окна между клетками эндотелия, поэтому транспорт любых элементов, включая клетки, идет свободно.

Обычной диффузии в микроциркуляторном русле недостаточно для нашего метаболизма. Существуют дополнительные механизмы, увеличивающие ток жидкости и, следовательно, всего, что в ней растворено через капиллярный барьер. На входе есть гидростатическое давление, оно же – артериальное. Оно составляет примерно 30-37 мм рт. ст. По длине капилляров данное давление постепенно падает до 18 мм рт. ст., исходя из формулы Хагеля-Пуазейля. Вода может проходить через стенку капилляров. Если бы существовало только гидростатическое давление, то вся вода бы выдавилась в межклеточное пространство. Но у крови также есть достаточно большое осмотическое (онкотическое) давление порядка 25 мм рт. ст. Оно примерно одинаково по всей длине

капилляра. Также есть небольшое гидростатическое сосуда (около 3 мм рт. ст.) и онкотическое (им мы пренебрегаем) давление в тканях, окружающих сосуд.

По ходу движения крови в капилляре наблюдается перекрест различных давлений. В артериальном конце капилляра суммарное результирующее давление больше нуля и больше онкотического, и, значит, вода выходит из капилляра в ткань. В середине капилляра давления уравниваются, поэтому тока жидкости нет. На венозном конце капилляра жидкость засасывается в капилляр, так как онкотическое давление крови больше, чем гидростатическое. Таким образом, клетки омываются током раствора, который идет параллельно капилляру по межклеточному пространству. Причем равновесие давлений несимметрично (см. рис. 3.7): левая часть больше, чем правая. Это значит, что не вся жидкость, которая выходит в межклеточную среду, возвращается обратно в сосуд. Около 1/10 жидкости остается в межклеточном пространстве и всасывается в лимфатические сосуды. В организме образуется около 2 литров лимфы в сутки.

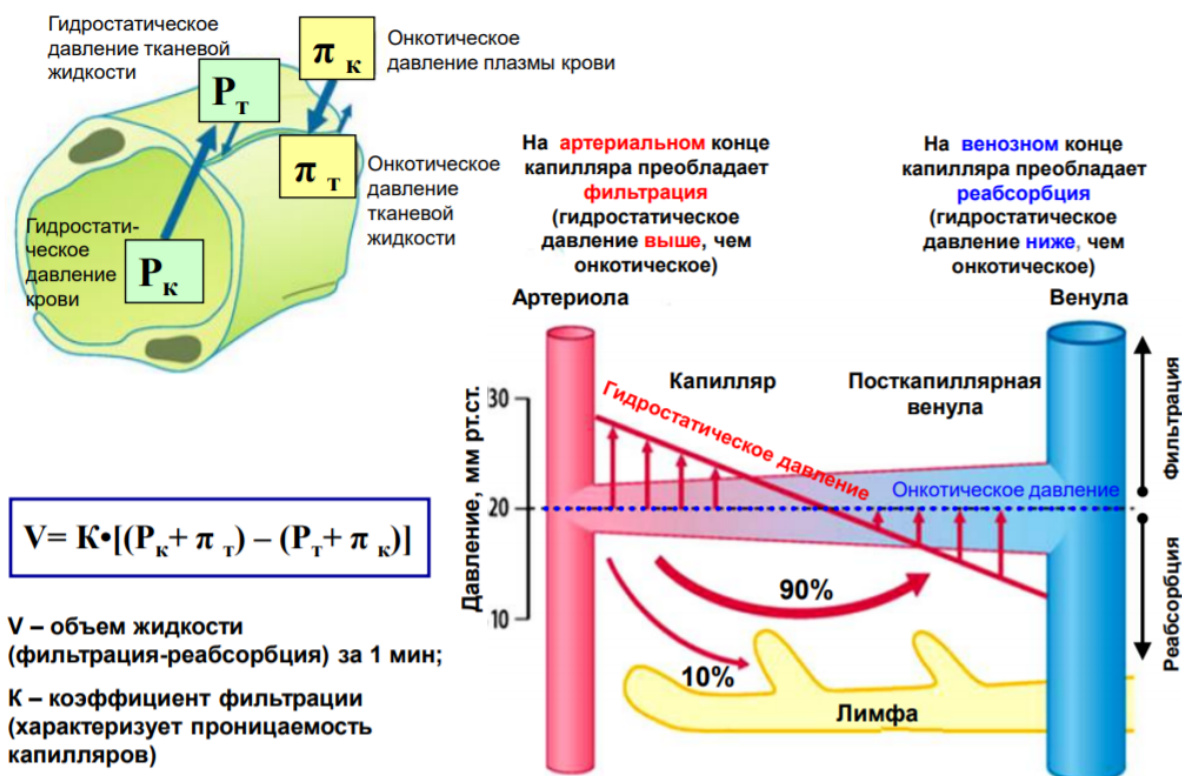


Рисунок 5.8 Соотношение фильтрации и реабсорбции в микроциркуляторном русле

Данный баланс фильтрации и реабсорбции жидкости очень хрупкий. Он может меняться при различных состояниях. Если у человека повысилось гидростатическое давление при расширении прекапиллярных сфинктеров, то при расслаблении прекапиллярных артерий у нас гидростатическое давление повышается, и все, что есть в

крови, выдавливается в межклеточное пространство, происходит отекаание ткани. При мышечной работе это очень полезно, поскольку жидкость несет в себе кислород, АТФ, глюкозу. Однако, если так происходит постоянно, то это вредно.

При симпатической активации происходит вазоконстрикция, которая приводит к уменьшению гидростатического давления в капиллярах за счет того, что ток крови в них из артериол понижается. Это приводит к иссушению тканей. При дегидратации растет онкотическое давление крови. Это также вызывает иссушение тканей.

С помощью данной логики можно объяснить, почему люди с голода не «сохнут», а «пухнут». При голоде в крови становится меньше белков и других осмоактивных веществ. В результате, вода не удерживается в просвете сосуда, и вся она устремляется в межклеточное пространство. В результате, человек опухает.

Лимфатическая система

Основная функция лимфатической системы – дренажная. Все клеточные метаболиты, микробы и токсины, попавшие в межклеточное пространство, достаточно эффективно засасываются в лимфатические протоки.

У лимфатических капилляров есть клапаны и филаменты, которые не дают клапанам выворачиваться наизнанку. При сдавливании сосудов клапаны открываются, и порция жидкости попадает внутрь сосуда. Сдавливание лимфатических капилляров происходит при движении за счет сокращения мышц. Далее жидкость течет в сторону более крупных сосудов и лимфоузлов.

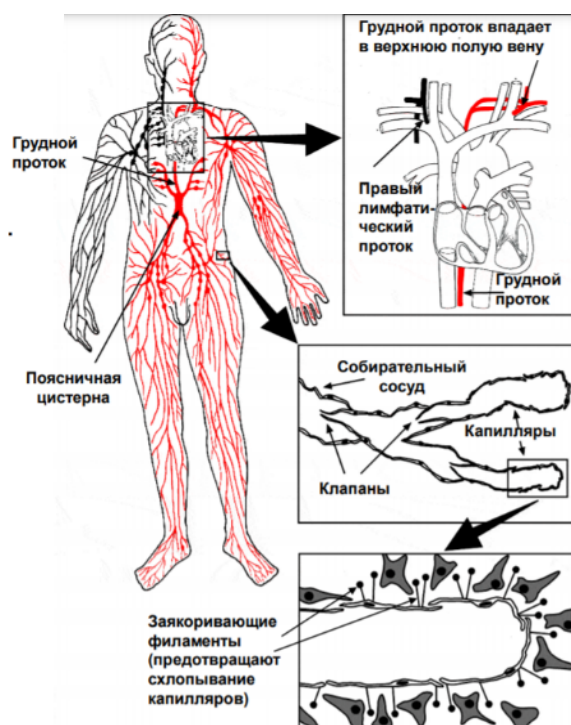


Рисунок 5.9 Лимфатическая система

По ходу лимфатического русла капилляры собираются в сосуды, на них появляются клапаны, которые мешают движению жидкости в обратную сторону. Далее сосуды впадают в лимфатические узлы. В лимфоузлах между капсулами протекает кровь и сидят Т-лимфоциты, а в капсулах, в основном, сидят В-лимфоциты. Далее жидкость собирается в расширение и идет по крупным сосудам, которые через грудные протоки впадают в верхнюю полую вену, то есть возвращаются в большой круг кровообращения.

Лимфатических протоков много вокруг кишечника, поэтому в лимфе содержание белков в 3 раза больше, чем в крови и сопоставимо с таковым в мышечных клетках. Многие белки, аминокислоты и липиды от кишечника текут не по кровотоку, а по лимфоток, что обеспечивает эффективную фильтрацию.

Раньше считалось, что кровеносная система стерильна. Однако, сейчас известно, что это не совсем так. Периодически идет проскок в кровь живых бактерий и даже простейших. Видимо, в организме существует некая система, которая знакомит клетки крови с потенциальными агрессорами, которые появляются в кишечнике, на коже, в легких.

Ток крови в венах

Давление в венах очень низкое, поэтому кровь в них течет с трудом. Когда человек стоит, давление в венах ног практически равно артериальному, кровь застаивается в венах. Вены, особенно мелкие, не очень приспособлены к такому давлению, в связи с чем могут возникать варикозные расширения, вены могут лопаться, возможно появление сеточки на ногах. Все это является следствием долгого расслабленного состояния ног.

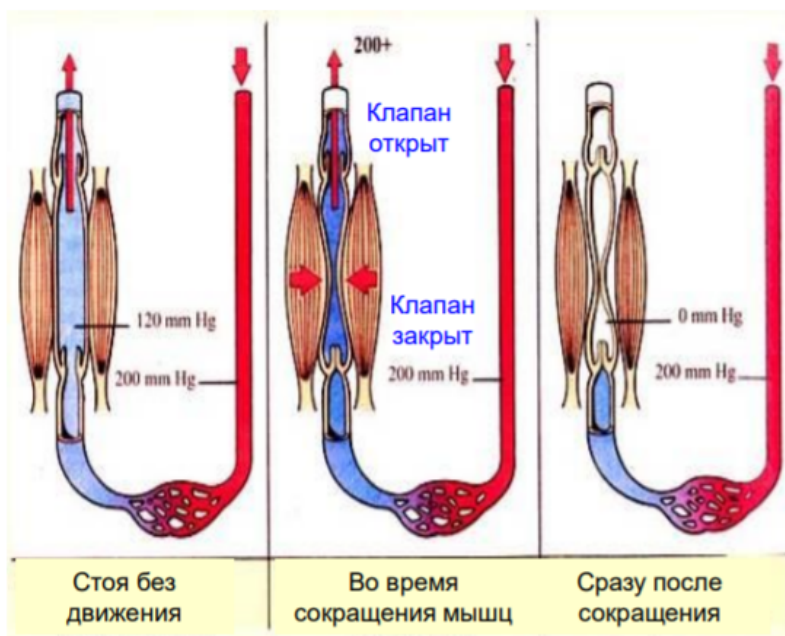


Рисунок 5.10 Работа мышечного насоса

При ходьбе включаются механизмы венозного возврата к сердцу. Во-первых, это мышечный насос. Мышцы, сжимаясь, выдавливают кровь, проталкивая ее в сторону сердца, поскольку в венах есть клапаны, которые не пускают ее в другую сторону. В артериальную часть кровь не идет, поскольку там давление выше. Таким образом, это основной способ венозного возврата из нижних конечностей. Также у нас имеется дыхательный насос. При глубоком вдохе у нас происходит разрежение не только воздуха внутри грудной клетки, но и разрежение в венах, которые идут к сердцу. То есть при глубоком вдохе мы «присасываем» кровь к предсердию. Также сердце при сокращении уменьшается в размерах, и это значит, что вокруг него происходит разрежение. Поэтому во время систолы порция крови также присасывается по венам к предсердиям. Это во многом происходит благодаря тому, что перикард постоянно натянут. Если он провисает, то отекают конечности и легкие.

Давление в венах пульсирует с небольшой амплитудой. Во время систолы желудочка кровотоки в венах также увеличивается. Присасывающее действие сердца играет большую роль, чем то, что сердце выбрасывает кровь в большой круг кровообращения.

Уровни регуляции просвета сосуда, местная регуляция

Говоря о регуляции просвета сосудов, мы имеем в виду просвет мелких артерий и артериол. Существует всего 3 уровня регуляции (разделение условное):

- Местный (тканевой)
- Нервный (вегетативные рефлексы)
- Гуморальный

При конфликте регулирующего действия разных уровней местный уровень регуляции будет преобладать. Он может даже снизить и отменить команды от других уровней. В первую очередь, будет рассмотрен местный уровень регуляции.

Нормально может работать только сосуд, у которого в комплекте гладкой мышцы изнутри прилегает эндотелиальная клетка. Эндотелий считается основным сосудорасширяющим фактором. Наличие эндотелия определяет возможность нормального кровотока к органам. Если сосуд не поврежден, то через него может течь кровь. Если он поврежден, то это может означать наличие травмы и отверстия в стенке, в связи с чем нужно срочно перекрыть кровоток всего, что идет ниже этого места, чтобы не произошло смерти от кровопотери. Таким образом, эндотелий может выделять сосудорасширяющие факторы.

Напряжение сдвига вдоль по мембране эндотелиальной клетки рецептируется механочувствительными кальциевыми каналами. Эти каналы индуцируют производство NO из L-аргинина с помощью NO-синтазы. Данная молекула включена в класс газовых медиаторов, куда входит также CO, H₂S, H₂ и др. Газовые медиаторы, в частности, NO – амфифильные молекулы, которые свободно проходят через мембрану и через раствор, попадая в гладкую мышцу. После проникновения NO активирует гуанилатциклазу и

запускает синтез цГМФ из ГТФ. Это вызывает снижение кальциевого тока, увеличение активности калиевых каналов, что приводит к расслаблению гладкой мышцы. Соответственно, напряжение сдвига вызывает расслабление сосуда. Это логично: если кровоток ускорился, то он хочет «захватить» с собой мембрану, значит, все хорошо и туда можно пускать кровь.

Синтез NO регулируется очень многими факторами. Например, это цитокины – эндотоксины, которые вызывают отек и расширение сосуда и которые тоже работают через NO-синтазу. Отметим, что Ca^{2+} работает через конститутивную NO-синтазу, что является нормальным путем расширения сосуда в физиологических пределах. Через эту же конститутивную NO-синтазу работают ацетилхолин, брадикинин, субстанция P, инсулин. Однако, существует индуцибельная NO-синтаза, которая гораздо активнее конститутивной. Она вызывает неконтролируемое расширение сосудов, которое приводит к скоплению в них крови, жидкости, что может, например, вызвать резкое падение давления вплоть до летального исхода (например, при септическом шоке).

Силденафин – соединение, которое изначально разрабатывалось как вещество-блокатор фосфодиэстеразы, которое уменьшает концентрацию цГМФ, а значит, увеличивает тонус гладких мышц и повышает давление. Оказалось, что тонус гладких мышц, в первую очередь, данное вещество регулирует в пещеристых телах, причем в выносящих сосудах. Таким образом, силденафин вызывает увеличение притока крови к пенису и продолжительную эрекцию. Коммерческое название данного препарата – виагра. Оказалось, что сродство рецепторов больше именно в сосудах пещеристых тел, что выяснилось на клинических испытаниях.

Другая группа механизмов регуляции кровотока относится к метаболическим факторам – лактат, протоны, повышение содержания углекислоты (закисление), снижение парциального давления кислорода, простагландины (имеют выраженные сосудорасширяющие свойства, при физической нагрузке работают содружественно с остальными факторами). Все эти вещества вырабатываются клетками и через капилляры попадают в вены. Однако, вены текут параллельно с артериолами. Поэтому то, что выделяется клетками, попадает не только в капилляры и венулы, но и в артериолы, и действует как изнутри, так и снаружи, оказывая сосудорасширяющий эффект, в первую очередь, на скелетные мышцы. То есть когда начинается физическая работа, еще до изменения свойств рецепторов крови, давления, факторы расширяют сосуды, которые снабжают кровью конкретную мышцу (функциональный симпатоллиз – «лизирование» сосудосуживающего действия СНС).

У капилляров головного мозга имеются перициты – клетки, относящиеся к соединительной ткани, но имеющие сократительные белки и выделяющие множество различных факторов (факторы роста нервов, факторы дифференцировки эндотелия). Также они занимаются фагоцитозом, через них как через барьер идет часть веществ. Нас интересует то, что перициты изменяют кровоток через капилляры определенной колонки мозга. 80% нейронов выделяют глутамат в виде медиатора, который при активной работе

немного диффундирует по сторонам из синаптической щели. Глутамат действует на астроциты, которые выделяют NO, простагландин E₂, которые расслабляют перициты. Также показано, что на самих перицитах имеются рецепторы глутамата. Таким образом, именно та колонка, которая выделяет глутамат (работает) получает кровь за счет расширения капилляров, которые идут сквозь эту колонку. Таким образом происходит *рабочая гиперемия* – увеличение кровотока, расширение просвета сосудов. Данный механизм локального изменения кровотока в мозге используется в МРТ.

Факторы, сжимающие сосуды, сильно перекрываются во многих клетках. Основной фактор – эндотелин – пептид, состоящий из 21 аминокислотных остатков. Он синтезируется клетками эндотелия. Сначала он синтезирует большой неактивный предшественник – препроэндотелин. С помощью эндотелинпревращающего фермента он становится эндотелином-1. Он имеет эндотелин-A рецепторы, которые через инозитол-3-фосфатный путь увеличивают концентрацию кальция и вызывают сокращение гладкой мышцы. На эндотелин воздействует большое количество факторов: NO, нарийуретический предсердный пептид (уменьшают скорость синтеза), ангиотензин-2, вазопрессин, цитокины, система свертывания крови (увеличивают скорость синтеза и провоцируют спазм гладкой мышцы).

Также большое значение имеет напряжение сдвига. Очень важно, в какую сторону оно действует. Если давление оказывается вдоль по мембране, то есть пытается «уволочь» ее вдоль по течению, то преобладает выработка NO. Если же давление направлено вниз (поперек) и начинает давить на механосенситивные кальциевые каналы гладкомышечной клетки, то происходит спазм (констрикция) гладкой мышцы и прекращение кровотока. Идея в том, что, если дальше за этим сосудом идет затор, то часть перед ней будет раздуваться. Чтобы сосуд не лопнул, его стенка начинает сопротивляться и увеличивать свой тонус. Таким образом, напряжение сдвига, которое действует поперек сосуда, вызывает ускорение синтеза эндотелина.

С возрастом система синтеза и выброса эндотелина может нарушаться. На это влияют такие факторы, как стресс, гипоксия, антибиотики и др. При этом синтез эндотелина начинает увеличиваться непропорционально тем факторам, которые на него действуют, в результате чего мы наблюдаем повышение тонуса сосудов с возрастом. Это вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток. В результате, вазоконстрикция сосуда на те же факторы будет выражена сильнее. Это будет ухудшать кровоток в капиллярах, которые идут дальше и заставлять сердце нагнетать все больше и больше крови. Это обуславливает возрастную гипертонию.



Рисунок 5.11 Роль эндотелия в тонусе сосудов

Вне зависимости от наличия эндотелия рост давления будет вызывать увеличение тонуса. Также мы видим, что диаметр волокна будет снижаться при увеличении поперечного давления в системе изолированной артериолы. Таким образом, если мы имеем изменение давления, но не имеем изменения скорости кровотока, то преобладает увеличение сопротивляемости сосудов. Данное явление называют *миогенным механизмом Бейлисса* (при растяжении сосудов давлением происходит их напряжение). Механизм Бейлисса обеспечивают неселективные механосенситивные каналы на мембране гладкой мышцы.

Таким образом, мы видим функциональный антагонизм между антиконстрикторным действием эндотелия и проконстрикторным действием гладкой мышцы, который нарушается при различных заболеваниях. Одно из таких заболеваний - атеросклероз, который отодвигает эндотелий от гладкой мышцы за счет жировых бляшек, находящихся между эндотелием и гладкомышечным слоем. При этом NO, простагландины, простаглицлин перестают расслаблять гладкую мышцу, и начинает преобладать ее тонус. Если при этом поврежден эндотелий, то и кровотока непосредственно на гладкую мышцу могут начать действовать проконстрикторные факторы – серотонин, АДФ, гормоны, факторы свертывания, которые в норме не контактируют с гладкой мышцей.

Нервная регуляция тонуса сосудов

Нервная регуляция является рефлекторной. В рефлексе должно быть 3 компонента: чувствительная, центральная и эффекторная части. Существует 4 основных типа рефлексов такой регуляции:

- Барорефлекс (рецепторы высокого давления в каротидном синусе)
- Хеморефлекс (запускается с рецепторов каротидного синуса и продолговатого мозга)
- Рефлекс низкого давления (с рецепторов крупных вен, предсердий, сосудов легких)
- Рефлекс на ишемию и гипоксию ЦНС (начинается с головного мозга)

Роль данных рефлексов – оперативная регуляция, поскольку они быстро адаптируются и не участвуют в долговременных процессах. Языкоглоточный и блуждающий нерв подходят к рефлексогенным зонам дуги аорты и каротидных синусов, и далее замыкаются аортальный или артериальный барорефлекс. Нейроны IX и X нервов идут в ядро одиночного пути, далее они переключаются на дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва, и дальше к сердцу. Далее, через обоюдное ядро они идут на симпатические центры, и через боковые рога грудного и поясничного отделов спинного мозга идет регуляция на сосуды, причем тонус меняется на артериолах и на венах. Если стимуляция сильная, то она доходит и до мозгового вещества надпочечников и стимулирует выброс адреналина.

Рассмотрим рефлекс низкого давления. В этом рефлексе есть две принципиальные рефлексогенные зоны: венозную с рецепторами типа В (механорецепторы), которые возбуждаются при заполнении предсердий кровью. Заполнение предсердий приходится на систолу желудочков.

Систола предсердий детектируется рецепторами типа А, которые отражают, насколько хорошо выполняют свою работу мышцы предсердий. Эти рецепторы запускают рефлекс Бейнбриджа, который заключается в том, что при увеличении растяжения рецепторов низкого давления идет возбуждение продолговатого мозга сосудодвигательного центра и увеличение ЧСС. Данный рефлекс проявляется при вдохе-выдохе. Обычно он появляется в ответ на небольшие изменения венозного возврата. Данное явление не затрагивает давление в каротидном синусе. Если приток настолько возрос, что растет давление за счет сердечного выброса, и активируются рецепторы каротидного синуса, то подключается аортальный (артериальный) барорефлекс. Он будет через описанный механизм вступать в антагонизм и снимать увеличение ЧСС. Таким образом, рефлекс Бейнбриджа работает только при небольших изменениях кровотока (при оперативной работе).

Медиаторы СНС также действуют на гладкомышечные клетки сосудов, вызывая изменения их тонуса. Средство к адреналину у клеток больше через бета-адренорецепторы (их много на сердце, сосудах). Их взаимодействие будет активировать

аденилатциклазу, что будет приводить к росту содержания цАМФ. Однако, если в сердце будет рост кальциевых токов и усиление работы сердца, то будет работать протеинкиназа А, которая активирует калиевые каналы. Также активируется фосфолампан – насос, который закачивает кальций обратно. Кроме того, протеинкиназа А уменьшает чувствительность сократительного аппарата к кальцию. Все вместе это приводит к тому, что активация бета-адренорецепторов на сосудах вызывает расширение сосудов, уменьшение их тонуса и, значит, увеличение кровотока при действии адреналина.

Норадреналин имеет большее сродство к альфа-адренорецепторам. Он действует через ингибирование аденилатциклазы. Он вызывает увеличение тонуса сосудов и приводит к увеличению систолического артериального давления. Таким образом, мы видим, что норадреналин и адреналин при небольших концентрациях могут оказывать противоположные эффекты на сосуды. Только массовый выброс адреналина и норадреналина будет зацеплять и те, и другие рецепторы. Таким образом, сильная активация СНС может вызывать расслабление сосудов, небольшая – их сужение и подъем давления в артериальной части.

Кожный кровоток

Кожный кровоток, помимо снабжения кровью кожи, выполняет функцию терморегуляции. Приносящие артериолы с венами идут параллельно и имеют между собой соединения – *анастомозы*. Если мы будем сокращать симпатические сфинктеры, которые идут к коже, то вся кровь пойдет через анастомозы. Через кожу кровь не пойдет. Это происходит на холоде и помогает не отдавать тепло через кожу. В жару сосуды, наоборот, расслабляются, кровь идет к коже. Также у нас есть потовые железы, которые стимулируются при помощи СНС или температурной активации. Испарение пота приводит к отдаче большого количества тепла.

Кожа неодинакова в разных частях тела. Кожа на лице, ладонях, подмышках выполняет также сигнальную роль. Она содержит запаховые железы, которые выделяют феромоны, сигнальные молекулы. Например, у животных изменение цвета лица является важным признаком эмоционального состояния.

Через СНС возбуждаются приносящие веточки, вены, и через умеренную активацию СНС происходит сужение этих сосудов, что будет приводить к уменьшению кровотока. Если человек бледнеет, то это признак активации у него симпатического тонуса сосудов. Если у человека начал выделяться адреналин, то он начинает краснеть. При умеренной активации СНС человек более способен к активным действиям (побледнел), однако, если человек покраснел, это означает, что у него, скорее всего, уже включилась аварийная система, в связи с чем он скорее будет занимать пассивно-оборонительную позицию, чем активно-оборонительную.

Прочие кожные покровы в ответ на активацию СНС имеют иннервацию через ацетилхолиновые симпатические волокна. Потовые железы, помимо выделения пота,

занимаются выделением брадикинина в межклеточное пространство. Он вызывает расслабление венул и артериол. Таким образом, у нас происходит увеличение кровотока через кожу и охлаждение. Таким образом, симпатическая активация через потовые железы вызывает увеличение кровотока и теплоотдачи, а симпатическая активация сосудов вызывает их сжатие и уменьшение теплоотдачи.

Гормональная регуляция давления

Основной вклад в гормональную регуляцию давления вносит ренин-ангиотензин-альдостероновая система (АПС). COVID-19 атакует рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту, провоцируя выделение данного фермента и запуская систему удержания воды в организме: жажду, сокращение артериол, реабсорбция воды.

Нормальный факторы для запуска АПС - уменьшение давления в почечных клубочках. Есть скопления клеток, лежащие между приносящими и выносящими сосудами и почечным клубочком – *юктагломерулярные клетки*, которые выделяют фермент – *ренин*. Данный фермент выделяется при уменьшении давления в сосудах почки (при кровопотере, жажде, обезвоживании) и действует на ангиотензиноген – распространенный неактивный белок, который синтезируется печенью. Ренин отщепляет от ангиотензиногена фрагмент ангиотензин-1 (10 аминокислот), который обладает слабым сосудосуживающим действием. Если давление в легких в норме, то ангиотензиноген-1 сужает сосуды, и цикл замыкается, ренин перестает выделяться при повышении давления.

Если же в легких также падает давление, то выделяется ангиотензин-превращающий фермент, который отщепляет еще две аминокислоты от ангиотензина-1, превращая его в ангиотензин-2. Он действует на симпатический тонус, вызывая сужение сосудов. Также он действует на почки, вызывая в них реабсорбцию воды. Таким образом, он, в первую очередь, действует на задержку натрия, хлора и воды. Также он вызывает мощный спазм артериол, повышая артериальное давление. Он действует на гипофиз, меняя поведенческие реакции: жажда, снижение подвижности, общего уровня метаболизма и т.д. Гипофиз выделяет антидиуретический гормон (вазопрессин), который с помощью аквапоринов удерживает воду в кровотоке, и из почечного канальца вода уходит обратно в кровоток.

Самое мощное действие ангиотензина-2 – секреция альдостерона корой надпочечников. Альдостерон перестраивает организм в режим экономии воды. Он имеет ядерные рецепторы, которые активируют синтез натриевых каналов, Na-K АТФазы и активируют цикл Кребса (чтобы у АТФазы был субстрат). Таким образом, из почечного канальца в кровоток начинают массово перекачиваться соли натрия. За солью уходит вода, и за счет вторичного транспорта начинают удерживаться все остальные вещества. Даже небольшое воспаление почки может вызвать хроническую почечную гипертонию. Это обусловлено именно программирующим действием альдостерона на почечный каналец.

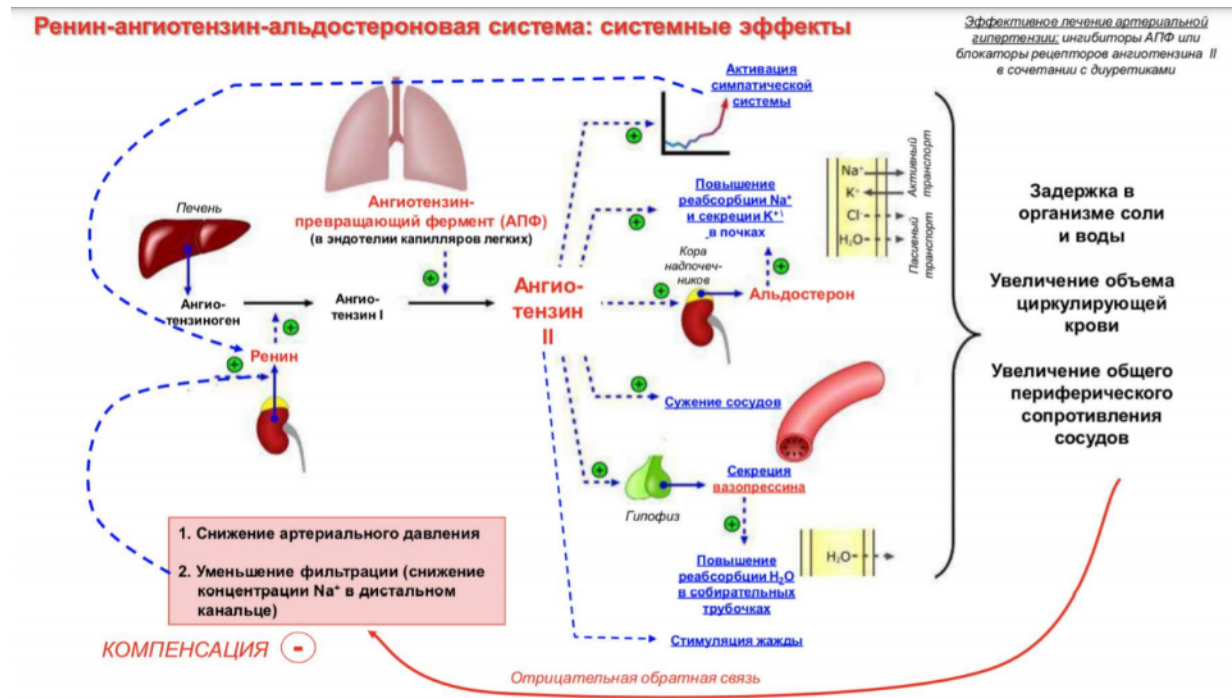


Рисунок 5.12 Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Таким образом, суммарно можно сказать, что барорефлекс и рефлекс Бейнбриджа работают первыми. После них подключается хеморефлекс. Они работают в секундном диапазоне. Чуть с опозданием начинает работать реакция на ишемию ЦНС. Она действует в часовом диапазоне, являясь преобладающей. Все эти три механизма через несколько суток теряют свою мощь, постепенно адаптируясь. Начиная с минутных диапазонов, подключается ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Этот механизм не адаптируется и держит давление на новом уровне очень долго. С запозданием подключаются быстрые и медленные почечные механизмы. Они подключаются через несколько часов в случае, если не работали системы первого барьера.

Лекция 6. Функции почек

Функции почек

Почки – очень важный орган нашего организма. Они обеспечивают регуляцию многих его функций, в том числе – водно-солевого баланса. Наше тело на 2/3 состоит из воды, которая распределена между разными компартментами организма (кровеносные сосуды (плазма) – 4%, жидкость внутри клеток – 70%, тканевая жидкость и лимфа – 26%). Эти жидкие среды организма находятся в постоянном обмене: есть постоянное их поступление и выведение.

Ежедневно мы потребляем более 2 л воды. Она поступает во внутреннюю среду. Также небольшое количество воды образуется в клетках при окислении органических веществ (около 200 мл). Большая часть жидкости выводится из организма через почки (1,5 л). Таким образом, почки играют ключевую роль в обеспечении водно-солевого баланса организма.

Однако, основная функция почки – экскреторная – выведение из организма либо ненужных, либо избыточных веществ. Незаменимая функция почек – выведение продуктов азотистого обмена. У млекопитающих конечным продуктом азотистого обмена является мочевина. В основном, она выводится из организма почками.

Монгольская песчанка - животное, которое никогда не пьет. Она живет в пустыне, и всю жидкость она получает за счет метаболической воды. Несмотря на огромную экономию воды, почки песчанки ежедневно выделяют очень небольшое количество мочи с очень высокой концентрацией мочевины. Помимо мочевины, в моче содержится избыток других органических веществ, ионов калия, лекарственных препаратов, токсинов и продуктов их расщепления.

Почки участвуют в регуляции многих параметров внутренней среды, таких как ионный состав (содержание ионов натрия, калия, глюкозы и др.), осмотическое давление (от него зависит объем клеток), кислотность, рН (многие ферментные системы приспособлены к работе при постоянном уровне рН порядка 7,2-7,4), объем крови и внесосудистой жидкости.

Еще одна функция почек – инкреторная, которая заключается в секреции почкой некоторых регуляторных молекул во внутреннюю среду. Инкреторная функция связана с образованием в почке физиологически активных веществ: ренина, эритропоэтина (регулирует эритропоэз). Кроме того, почке принадлежит ключевая роль в активации витамина D. Он может существовать в разных формах: сначала образуется неактивный D₂, и в почках он превращается в активный D₃ (кальцитриол) – важный регулятор обмена кальция и фосфатов).

Последняя функция почки – метаболическая. Клетки почек могут синтезировать важные вещества не только для себя, но и для других органов. В частности, в почках происходит синтез глюкозы путем глюконеогенеза, то есть из веществ неуглеводной природы. Также в них происходят катаболические процессы различных белков,

гормонов и т.д.

Строение почки

Почка – парный орган, расположенный в брюшной полости в поясничной области. Она имеет бобовидную форму. От каждой почки отходит мочеточник, по которому стекает моча. Она накапливается в мочевом пузыре и по мочевыводящему каналу выводится из организма. Масса каждой почки – около 150 г.

Почка имеет очень упорядоченное строение. С вогнутой ее стороны находятся ворота почки. Через них в почку входит почечная артерия, которая необходима для обильного кровоснабжения почек, с которым неразрывно связана экскреторная функция. Также через ворота выходит мочеточник и почечная вена.



Рисунок 6.1 Строение мочевого пузыря и почки

На разрезе видно, что почка делится на две зоны: наружная (более светлая) – корковое вещество, внутренняя (более темная) – мозговое вещество. Они различаются по расположению важных функциональных элементов, по химическому составу и по выполняемым функциям. Снаружи почка покрыта почечной капсулой. Мозговое вещество почки делится на пирамиды. В них расположены пучки собирательных трубочек, по которым стекает моча, которая попадает сначала в малую, потом в большую чашку, а потом - почечную лоханку.

Начальная расширенная часть мочеточника – место, куда в первую очередь попадает моча. Она имеет в своем составе и почечную лоханку, и мочеточники. Это трубочки, в стенке которых находятся гладкомышечные клетки, которые сокращаются и перистальтически сгоняют мочу в мочевой пузырь.

Строение нефрона

Единицей функционирования почки является нефрон. В каждой почке содержится около 1 млн нефронов. Количество нефронов закладывается в онтогенезе.

Созревание почки происходит после рождения, и то количество нефронов, которое закладывается в периоде раннего развития, сохраняется на протяжении всей жизни (к старости происходит умеренная гибель нефронов, не приводящая к потере функций почки).

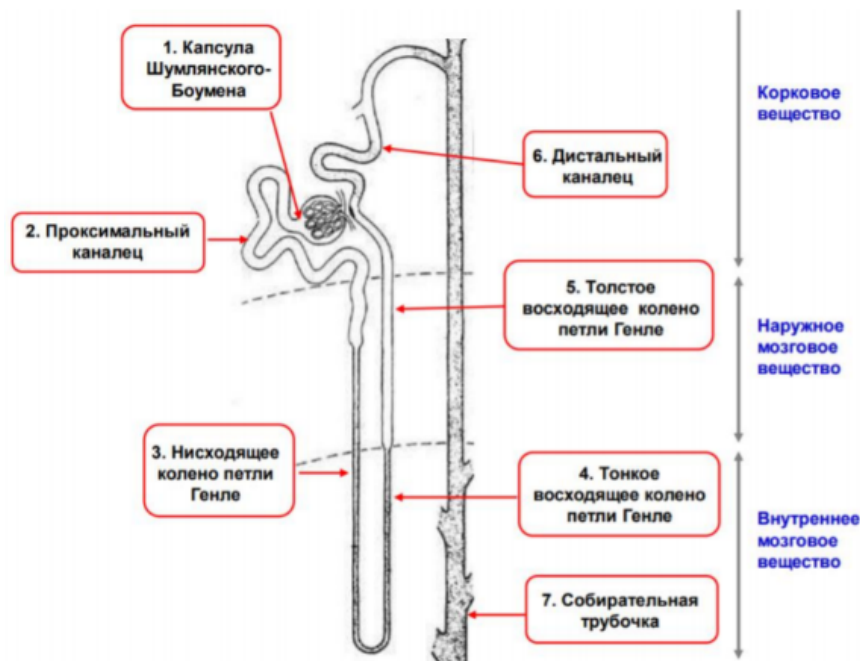


Рисунок 6.2 Строение нефрона

Нефрон – это эпителиальная трубочка, стенки которой состоят из однослойного эпителия. Более толстые и тонкие участки нефрона определяются разным строением клеток, входящих в их состав. Нефрон начинается с капсулы Шумлянского-Боумана. От нее отходит проксимальный извитой каналец. Проксимальной обозначают ту часть, которая находится ближе к началу. Проксимальные каналцы и капсулы находятся, в основном, в корковом веществе почки.

На границе коркового и мозгового веществ в глубину мозгового вещества по направлению к лоханке спускается, а затем поднимается петля Генле. У нее есть тонкое нисходящее и восходящее колено, которое делится на два участка – тонкий и толстый. Толстое восходящее колено петли Генле происходит в дистальный каналец. Эти каналцы от многих нефронов впадают в собирающую трубочку, которая собирает мочу от них. Собирающие трубочки – довольно длинные структуры, которые тянутся из коркового вещества, пронизывают наружное мозговое вещество, затем - внутреннее, а затем – впадают в почечную лоханку. Процессы образования мочи и регуляции протекают в каждом нефроне. Функция почки складывается из функционирования всех нефронов, которые в ней находятся.

На рис. 6.2 видно, что капсула расположена таким образом, что она контактирует с дистальным извитым каналцем. В области этого контакта происходят события,

которые очень важны для регуляции функции почки.

Функционирование почки тесно связано с ее кровоснабжением. Почки получают примерно пятую часть крови, которую выбрасывает сердце. Это означает, что каждую минуту к двум почкам поступает 1 литр крови. Вторая особенность кровоснабжения почки – строение почечных сосудов. В почке имеется две капиллярные сети: первая – клубочковые капилляры, вторая – сеть капилляров, оплетающих почечные канальцы. Когда почечная артерия входит в почку, она многократно ветвится и дает тонкие приносящие артериолы. Они, в свою очередь, распадаются на клубочек капилляров, лежащий внутри боуменовой капсулы. Затем капилляры вновь собираются в более крупный кровеносный сосуд – выносящую артериолу. Она будет далее распадаться на вторичную (околоканальцевую/перитубулярную) капиллярную сеть.

В двух капиллярных сетях почки сильно различается уровень давления. В среднестатистическом капилляре нашего тела уровень давления крови – около 30-35 мм рт. ст. В клубочковых капиллярах давление выше и составляет около 50-60 мм рт. ст. В околоканальцевых капиллярах давление значительно ниже и составляет всего 15-20 мм рт. ст. Такие уровни давления тесно связаны с теми обменными процессами, которые происходят в почках: высокое давление в боуменовой капсуле способствует фильтрации – поступлению жидкости из капилляров в капсулу, а низкое давление в околоканальцевых капиллярах способствует реабсорбции – переходу жидкости из окружающей тканевой жидкости в капилляры.

Нефроны несколько различаются по расположению, строению, функциям. Около 80% нефронов являются кортикальными, а 20% - юкстамедуллярные нефроны. Капсулы кортикальных нефронов расположены ближе к поверхности коркового вещества, а также они имеют сравнительно короткие петли Генле, которые заходят только в наружную часть мозгового вещества. Капсулы юкстамедуллярных нефронов находятся возле мозгового или медуллярного вещества. Эти нефроны имеют длинную петлю Генле, которая идет практически до почечной лоханки. Чем длиннее петля Генле, тем более концентрированную мочу дает нефрон. Когда организм вынужден экономить воду (например, в жару), то в почке происходит перераспределение кровотока между кортикальными и юкстамедуллярными нефронами, при котором кровь поступает, в основном, ко вторым.

Вторая капиллярная сеть почечных сосудов обычно формирует так называемые *прямые сосуды*. В толще почки расположено большое количество различных трубочек: канальцы нефронов, кровеносные сосуды. Жидкость течет по ним в разных направлениях. Параллельное расположение этих трубочек и противоположный ток крови и жидкости в нефроне обеспечивают очень эффективный обмен.

Образование мочи в нефроне

Наши почки работают иначе, чем выделительные органы некоторых беспозвоночных. Например, клетки мальпигиевых сосудов у насекомых просто

захватывают из внутренней среды ненужные вещества, транспортируют их в свой просвет, после чего вещества выводятся. Это очень простой процесс удаления ненужных веществ из внутренней среды наружу. В почках позвоночных животных, особенно – в почках птиц и млекопитающих, где эти процессы наиболее выражены, последовательность несколько иная. Весь процесс образования мочи складывается из трех подпроцессов: фильтрации, реабсорбции и секреции.

Исходно происходит очень мощная фильтрация из капилляров почечного клубочка в просвет боуменовой капсулы. В двух наших почках ежедневно фильтруется до 200 литров жидкости. В результате фильтрации образуется первичная моча (в англоязычной литературе – ультрафильтрат).

По мере того, как первичная моча проходит по каналцам нефрона, из нее удаляется большая часть жидкости, которая возвращается (реабсорбируется) обратно в организм. Вместе с жидкостью реабсорбируются практически все вещества, которые профильтровались, но необходимы организму (ионы, глюкоза, аминокислоты и др.). Вещества, ненужные для организма, не подвергаются реабсорбции, концентрируются в почечных каналцах и выводятся с мочой. Реабсорбции подвергается 99% профильтрованной жидкости. Наши почки выделяют всего 1,5 – 2 литра вторичной мочи в сутки.

Секреция – процесс, при котором в жидкость, находящуюся в просвете почечного каналца, клетками стенок нефрона секретируются вещества. Это второй путь поступления веществ в мочу помимо фильтрации.

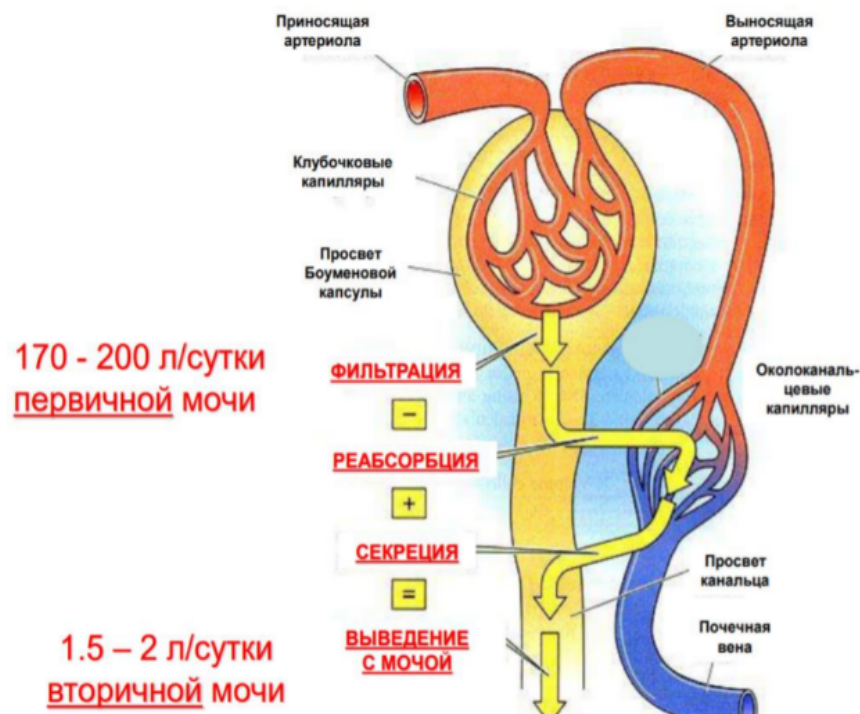


Рисунок 6.3 Этапы образования мочи

Фильтрация

Почечные клубочки называют также *мальпигиевыми тельцами* по имени ученого, описавшего их. У капсулы Боумена есть явно выраженная наружная стенка, а внутренняя стенка состоит из отдельных клеток - *подоцитов*, которые окружают кровеносные капилляры. Данные клетки имеют отростки, которыми они охватывают капилляры.

Стенки капилляров клубочка имеют множество окошек, что говорит о том, что данные капилляры являются окончатыми (фенестрированными). Между отростками подоцитов есть щели, через которые происходит процесс фильтрации. Между отростками также лежит *мембрана почечного фильтра*. Она состоит из белка нефрина. Это очень важный компонент почечного фильтра, поскольку его отсутствие в почках несовместимо с жизнью, поскольку приводит к огромному уровню фильтрации и потери жидкости.

Объемная скорость тока крови через почки взрослого человека – около 1100 мл/мин. На 60% кровь состоит из плазмы, то есть объемная скорость тока плазмы – 600 мл/мин. Примерно пятая часть плазмы, которая проходит через капилляры почечных клубочков, проходит фильтрацию. То есть скорость клубочковой фильтрации в одной почке составляет примерно 125 мл/мин.

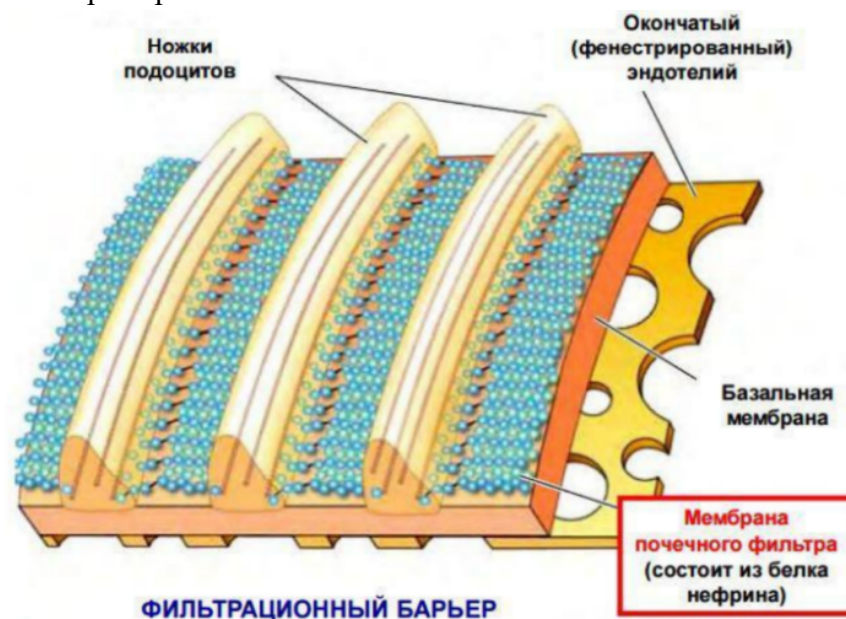


Рисунок 6.4 Строение почечного фильтра

Движущей силой для фильтрации служит достаточно высокое давление крови в почечных капиллярах. Противостоят фильтрации две важные силы: онкотическое давление плазмы крови, содержащей достаточно много белка (около 7%) и давление в боуменовой капсуле, возникающее за счет того, что не вся жидкость успевает вовремя оттекать из нее. Онкотическое давление плазмы крови примерно такое же, как и в остальных капиллярах (около 32 мм рт. ст.), давление в боуменовой капсуле составляет

18 мм рт. ст., а онкотическое давление тканевой жидкости, находящейся в боуменовой капсуле, равно нулю, поскольку там практически нет белков. Если с учетом направления давления расставить знаки и написать уравнение, то мы увидим, что на всем протяжении капилляров результирующее давление составляет 10 мм рт. ст. Именно под действием этого давления происходит фильтрация жидкости в полость боуменовой капсулы.

Фильтрационное давление можно регулировать. При сужении приносящей артериолы давление в капиллярах почечного клубочка будет снижаться, а если приносящая артериола будет расширяться, то давление в капиллярах будет повышаться. В первом случае фильтрация будет снижаться, во втором – повышаться. Есть отдельная группа механизмов, направленных на регуляцию тонуса выносящих артериол. Здесь наблюдается обратная связь между диаметром просвета и уровнем фильтрации: расширение выносящего сосуда будет вызывать снижение давления, а сужение – повышение.

Проницаемость почечного фильтра различна для разных молекул. Каждая из молекул характеризуется определенной степенью фильтруемости, которая означает отношение концентрации вещества в первичной моче к концентрации в плазме крови. Такие мелкие молекулы, как вода, мочевины, глюкоза, сахараоза беспрепятственно проходят через почечный фильтр. У белков проницаемость меньше. Альбумин – основной белок плазмы крови. На его долю приходится около 70% от общего белка. Он имеет достаточно большую молекулярную массу и размер молекулы. Его фильтруемость составляет всего 0,001%. Именно поэтому в первичной моче практически нет белка, и ее онкотическое давление близко к нулю. Таким образом, самый важный показатель, по которому почечный фильтр отбирает молекулы – это их молекулярная масса (размер).

Однако, молекулярная масса – не единственный критерий прохождения молекул через почечный фильтр. У гемоглобина практически такая же молекулярная масса, как и у альбумина. При этом проницаемость почечного фильтра для гемоглобина значительно выше, чем для альбумина (в 30 раз). Дело в том, что свой вклад вносит также заряд молекул. Все компоненты почечного фильтра (базальная мембрана, нефрин, эндотелий) в норме несут отрицательный заряд. Поэтому фильтр легче пропускает положительно заряженные молекулы и тяжелее – отрицательно заряженные и нейтральные. Альбумин же заряжен отрицательно. Заряд почечного фильтра может нарушаться при почечных заболеваниях, в частности, при гломерулонефрите – воспалении почечных клубочков. При нарушении заряда почечный фильтр теряет свою селективность, что означает, что в первичную мочу будет проникать больше белка. Это важный показатель нарушения работы почек.

Реабсорбция

Реабсорбция проходит в канальцах нефрона по мере того, как жидкость проходит по канальцам. Эпителиальные клетки на разных участках нефрона сильно отличаются друг от друга.

Проксимальный каналец – ключевое место реабсорбции различных веществ. На его долю приходится 2/3 всего процесса реабсорбции. При этом реабсорбция должна быть избирательной, а также данный процесс требует затрат энергии. Эпителиальные клетки проксимальных канальцев имеют цилиндрическую форму: у них есть базолатеральная поверхность, которая включает в себя основание и боковые края, а также апикальная поверхность – верхняя часть, обращенная в полость канальца. Данные поверхности имеют разное строение. На апикальной мембране присутствует огромное количество микроворсинок, которые необходимы для увеличения площади поверхности клеток.

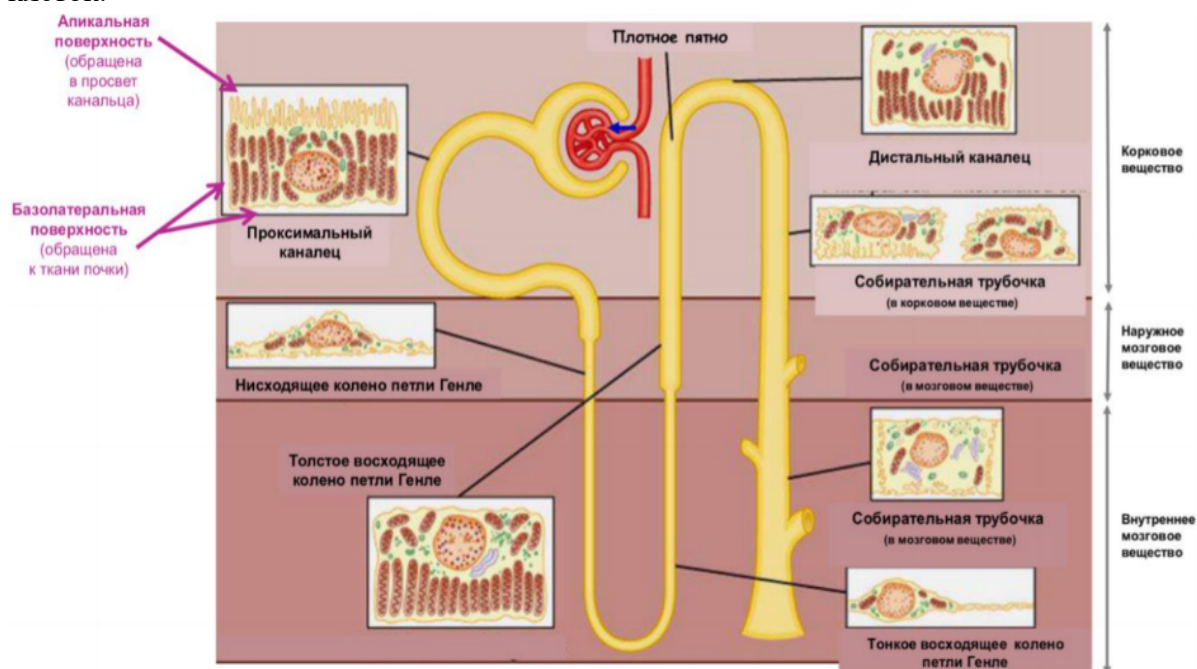


Рисунок 6.5 Строение клеток в разных частях нефрона

Апикальная и базолатеральная поверхности разобщены. Клетки проксимального канальца имеют соединяющие их перемычки, которые отделяют их апикальные поверхности от базолатеральных. Соединяющие перемычки – это плотные контакты состоят из специальных белков (окклюдина, клаудина). Таким образом, вещества не могут беспрепятственно проходить сквозь стенку проксимального канальца. Они должны либо пройти через клетку, либо через область плотных контактов, что также возможно. Поскольку реабсорбция – очень энергозатратный процесс, то в клетках есть большое количество митохондрий – органелл, синтезирующих АТФ, который тратится на нужды транспортных процессов.

Тонкие участки петли Генле образованы плоскими клетками. Именно благодаря такой форме клеток трубка в этом месте такая тонкая. В толстом участке петли ближе по строению к клеткам проксимального участка: у них нет настолько выраженных микроворсинок, но они тоже имеют много митохондрий. В дистальном канальце

митохондрий поменьше, но клетки имеют неплоскую форму. Клетки собирательных трубочек же достаточно плоские, но сама трубка имеет больший просвет. Количество митохондрий в них меньше, поскольку преобладает пассивный транспорт.

Различные механизмы реабсорбции связаны с механизмами транспорта различных веществ через мембрану. Существует активный (за счет ферментов АТФаз, которые расщепляют АТФ, что дает энергию для переноса веществ) и пассивный транспорт. Пример АТФазы, которая используется при активном транспорте – натрий-калиевая АТФаза. Во всех клетках нефрона она всегда расположена на базолатеральной поверхности. Пассивный транспорт осуществляется через ионные каналы. Также в почках часть веществ может идти между клетками – парацеллюлярный транспорт (способ транспорта веществ через клетки называется трансцеллюлярным).

Еще один вид транспорта, который очень важен для процесса реабсорбции и для жизнедеятельности любой клетки – вторично активный транспорт. Именно благодаря этому транспорту реабсорбируется большинство органических веществ, которые попадают в первичную мочу и которые необходимы организму (глюкоза, аминокислоты, лактат, некоторые ионы и т.д.). Этот транспорт также осуществляется с помощью белков-переносчиков, которые, однако, не обладают АТФазной активностью. Данные переносчики используют градиент ионов натрия, создаваемый натрий-калиевой АТФазой. Таким образом, они зависят от активного транспорта. Например, белки-переносчики глюкозы протаскивают свой субстрат в клетку вместе с ионом натрия (симпорт – транспорт в одну сторону). Натрий-калиевая АТФаза также реабсорбирует ионы натрия.

Важно, что в результате наличия мощного потока ионов натрия через клетку возникает разность потенциалов между внутренней и наружной поверхностью почечного канальца. Эта разность очень маленькая – всего 2-3 мВ, однако, она имеет очень важное значение, поскольку именно она является основной движущей силой для реабсорбции ионов хлора, который является основным анионом плазмы крови. Он же является основным анионом первичной мочи. Именно поэтому под действием разности потенциалов происходит реабсорбция большей части хлора. Поскольку хлор – анион, он тащит за собой в клетку часть положительно заряженных ионов (натрий, калий, кальций, магний).

В проксимальном канальце происходит не только реабсорбция, но также может происходить секреция. Секреция протонов также происходит путем вторично активного транспорта. В данном речь не о симпорте, то есть о транспорте протонов в одну сторону с транспортом ионов натрия, а об антипорте. Белок Na-H обменник транспортирует в клетку ионы натрия, а из клетки – протоны. Таким образом организм избавляется от избытка протонов, и это является важным механизмом поддержания кислотно-щелочного равновесия почками. Кроме того, протон важен для того, чтобы вернуть в организм некоторые вещества.

Может ли в моче здорового человека появляться глюкоза? При нормальном

питании с умеренным количеством потребляемого сахара глюкоза в моче не появляется. Однако, если потребить повышенное количество сахара, то концентрация глюкозы в крови временно повысится, что не будет опасно для организма. При повышении концентрации глюкозы в крови выше некоторого порогового уровня глюкоза начинает выделяться с мочой. Это происходит из-за насыщения белков-переносчиков глюкозы. Обычно это происходит при уровне глюкозы в крови, в два раза превышающем нормальный. Таким способом организм избавляется от избытка глюкозы.

Na-H антипорт важен не только для выведения лишних протонов из организма, но и для возвращения бикарбонат-анионов в организм. Бикарбонат является вторым по представленности после хлора анионом плазмы крови. Бикарбонатная система является основной буферной системой плазмы крови. При недостаточном количестве бикарбоната будет невозможно поддержание физиологического уровня pH. Бикарбонат беспрепятственно проходит через почечный фильтр, но его выделяется всего 0,1% от всего профильтровавшегося количества. Большая часть его реабсорбции происходит именно в проксимальном канальце и именно благодаря работе Na-H обменника. На апикальной поверхности клеток нет транспортных белков, которые могли бы просто перетащить бикарбонат-анион в клетку. Поэтому благодаря работе Na-H обменника в просвет канальца транспортируются протоны. Они взаимодействуют с бикарбонат-анионами с образованием угольной кислоты, которая легко распадается на CO₂ и H₂O. CO₂ очень хорошо растворим в липидах, поэтому он пассивно проходит через мембрану клетки и попадает внутрь нее. Там CO₂ вновь превращается в бикарбонат в результате активности фермента карбоангидразы, которая катализирует его взаимодействие с H₂O с образованием угольной кислоты, которая, в свою очередь, диссоциирует на протоны и бикарбонат-анион. Второй поступает из клетки в организм через специальные белки-переносчики, а первый – вступает в новый цикл превращений.

Если в результате каких-то процессов происходит защелачивание внутренней среды (pH > 7,4), то почки уменьшают экскрецию протонов, и при этом автоматически увеличивается экскреция бикарбоната, что приводит к нормализации pH. Если происходит закисление внутренней среды, например, в результате интенсивной мышечной активности, при которой лактат-анионы стремятся закислить нашу кровь, то увеличивается экскреция протонов и уменьшается экскреция бикарбонат-анионов.

Лишние протоны в условиях функционального ацидоза действительно будут выводиться из организма, поскольку в почечных канальцах они будут образовывать комплексы с некоторыми другими анионами. Например, из двузамещенного фосфата при взаимодействии с протоном образуется однозамещенный фосфат. Также протоны могут взаимодействовать с молекулами аммиака, которые образуются в почечных канальцах в результате дезаминирования различных аминокислот. При таком взаимодействии образуются катионы аммония. Такие комплексы (однозамещенный фосфат, катионы аммония) не могут вернуться в организм, поскольку у нас нет механизмов для их возврата, в связи с чем подлежат выведению.

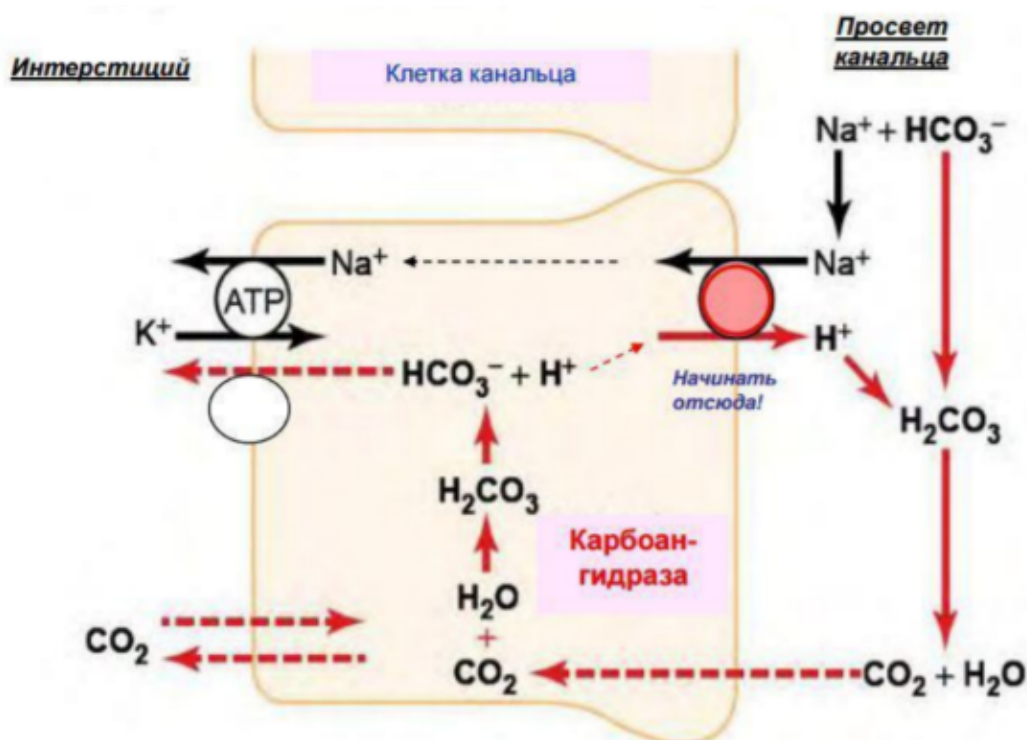


Рисунок 6.6 Механизм реабсорбции карбонат-анионов

Лишь очень небольшая часть белка плазмы крови может проникать через почечный фильтр. Однако, в ней могут содержаться короткие аминокислотные последовательности (мелкие пептиды), для которых проницаемость почечного фильтра будет выше. Задача проксимальных канальцев – вернуть нужные аминокислоты в организм. Совсем короткие пептиды подвергаются прямой реабсорбции, также возможна деградация за счет ферментов почечной каймы. Затем аминокислоты механизмом вторично активного транспорта поступают сначала в клетку, а затем – во внутреннюю среду организма. Говоря о реабсорбции белка, его микроколичества в первичной моче подвергаются эндоцитозу в клетку, поскольку клетки имеют специальные рецепторы для взаимодействия с этими белками. Затем эндоцитозные пузырьки с белками сливаются с лизосомами, происходит их внутриклеточное переваривание, в результате чего аминокислоты возвращаются в организм.

Таким образом, у здорового человека белка в моче нет. Поэтому диагностика наличия белка в моче важна для характеристики работы почек человека. *Микроальбумин* означает микроколичества альбумина, содержащиеся в моче. В медицине существует такой термин, как *микроальбуминурия* – наличие микроальбумина в крови, которое является ранним маркером заболевания почек.

Транспорт воды

Все вещества, о реабсорбции которых шла речь ранее, растворены в жидкости. Поэтому, когда вещества уходят из почечных канальцев, должна происходить

реабсорбция воды, благодаря которой не происходит обезвоживания организма.

Транспорт воды через клеточную мембрану происходит через специальные водные каналы, которые образованы белками аквапоринами. Некоторое количество воды может транспортироваться трансцеллюлярно через белки плотных контактов, но аквапорины – основной путь транспорта. Почечные каналцы очень богаты аквапоринами, они могут быть разных типов (1, 2, 3, 4). В стенках проксимального каналца, а также во всей трубчатке до верхушки нисходящего отдела петли Генле экспрессируется, в основном, аквапорин-1, причем его содержание там очень высокое. Поэтому эти отделы нефрона обладают очень высокой проницаемостью для воды. Это означает, что по мере того, как первичная моча проходит по проксимальному каналцу и по мере того, как из нее реабсорбируются различные ионы, органические молекулы, в ней снижается осмотическое давление. Градиент осмотического давления будет являться движущей силой для выхода воды вслед за реабсорбируемыми веществами. То есть по мере прохождения мочи по проксимальному каналцу сильно уменьшается ее объем.

Таким образом, в проксимальном каналце происходят следующие процессы:

- Реабсорбция около 65-70% Na
- Реабсорбция около 65-70% H₂O
- Осмотическое давление жидкости практически не изменяется
- Реабсорбция около 85% бикарбонат-анионов
- Реабсорбция около 50% хлора
- Реабсорбция ионов калия, кальция, магния
- Реабсорбция практически всех органических веществ в первичной моче (глюкозы, аминокислот, пептидов, следовых количеств белка и др.) – 100%
- Секреция протонов, органических кислот и оснований, различных чужеродных веществ (последние обычно предварительно метятся в печени остатками серной и глюкуроновой кислот)

Лекция 7. Регуляция работы почек

Концентрирование мочи

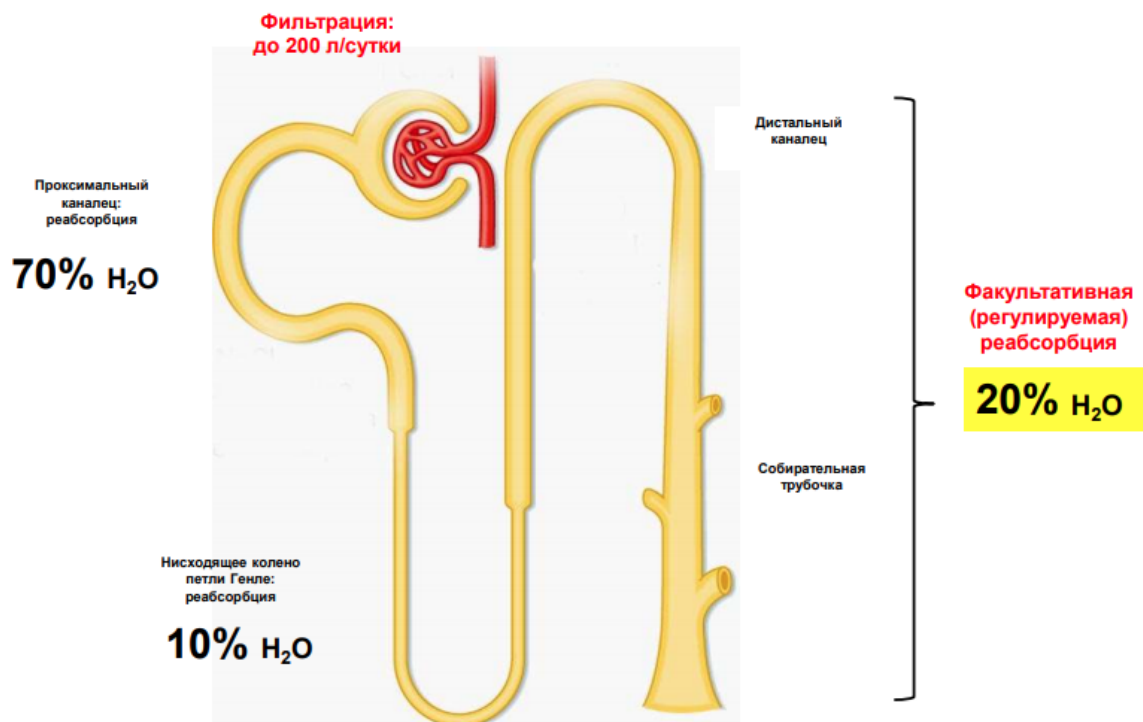


Рисунок 7.1 Вклад участков нефрона в реабсорбцию воды

Перед нефроном стоит задача уменьшить объём жидкости, протекающей по каналу и сконцентрировать удаляемые из организма вещества.

Важную роль в реабсорбции воды играет петля Генле. Монгольская песчанка, обитающая в условиях пустыни, испытывает недостаток жидкости и экономит воду. Бобёр, который практически всегда живет в воде, не испытывает в ней недостатка. Длина петли Генле тесно коррелирует с образом жизни животного: она очень длинная у песчанки, и она короткая у бобра. Чем длиннее петля Генле, тем сильнее почки могут концентрировать воду.

Благодаря каким процессам происходит концентрирование мочи? Во-первых, благодаря тому, что в почке есть большое количество противоположно направленных трубочек, по которым жидкость течет разным направлением и которые формируют систему противотока (петля Генле которое опускается вниз почки, затем поднимается и затем параллельно ей расположена собирательная трубочка, система вот этих кровеносных капилляров формирует прямые сосуды, параллельные петлям Генле и собирательным трубочкам). По мере того как жидкость протекает по этой системе из параллельно расположенных канальцев, происходит её постепенное уравнивание по ионному составу и осмотическим характеристикам с тканью почки. В ткани почки

есть осмотический градиент: осмотическое давление тканевой жидкости увеличивается в направлении от коркового вещества к внутренней части мозгового вещества.

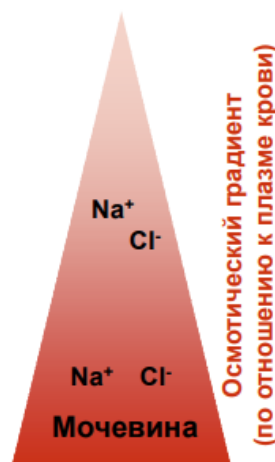


Рисунок 7.2 Осмотический градиент почки

Градиент создается благодаря работе двух механизмов:

1. Активный транспорт натрия в толстом восходящем отделе петли Генле
2. Во внутреннем мозговом веществе существует круговорот мочевины в почке

Клетки восходящего участка петли Генле имеют цилиндрическую форму, между клетками плотные контакты. На базолатеральной поверхности клетки расположена натрий-калиевая АТФаза, способствует снижению формированию натриевого градиента между цитоплазмой и наружной средой. Также в этих клетках экспрессируется переносчик, который осуществляет мощную реабсорбцию ионов - $\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ - за один цикл транспортирует 1 ион натрия, й ион калия, два иона хлора. Это электронейтральный транспортный механизм с большим вкладом в реабсорбцию. Движущей силой работы этого переносчика является в первую очередь натриевый градиент, который создается натрий калиевой АТФазой. Хлор соответственно уходит по хлорным каналам в ткань почки. Избыток калия рассеивается из цитоплазмы по каналам в соответственно в ткань почки.

Между просветом нефрона и стороной клетки, которая обращена к ткани почки формируется разность потенциалов порядка 8 мВ, она служит движущей силой для реабсорбции большого количества катионов: ионов натрия, кальция, магния, хлора. Передняя стенка клетки толстого восходящего отдела петли Генле непроницаемы для воды. Из канальцевой жидкости удаляется ионы, а вода в ней задерживается, и это способствует формированию осмотического градиента в ткани почки и способствует снижению осмотического давления жидкости, которая протекает по канальцам. Из дистального канальца выходит гипоосмотическая моча, которая далее концентрируется в собирательной трубочке.

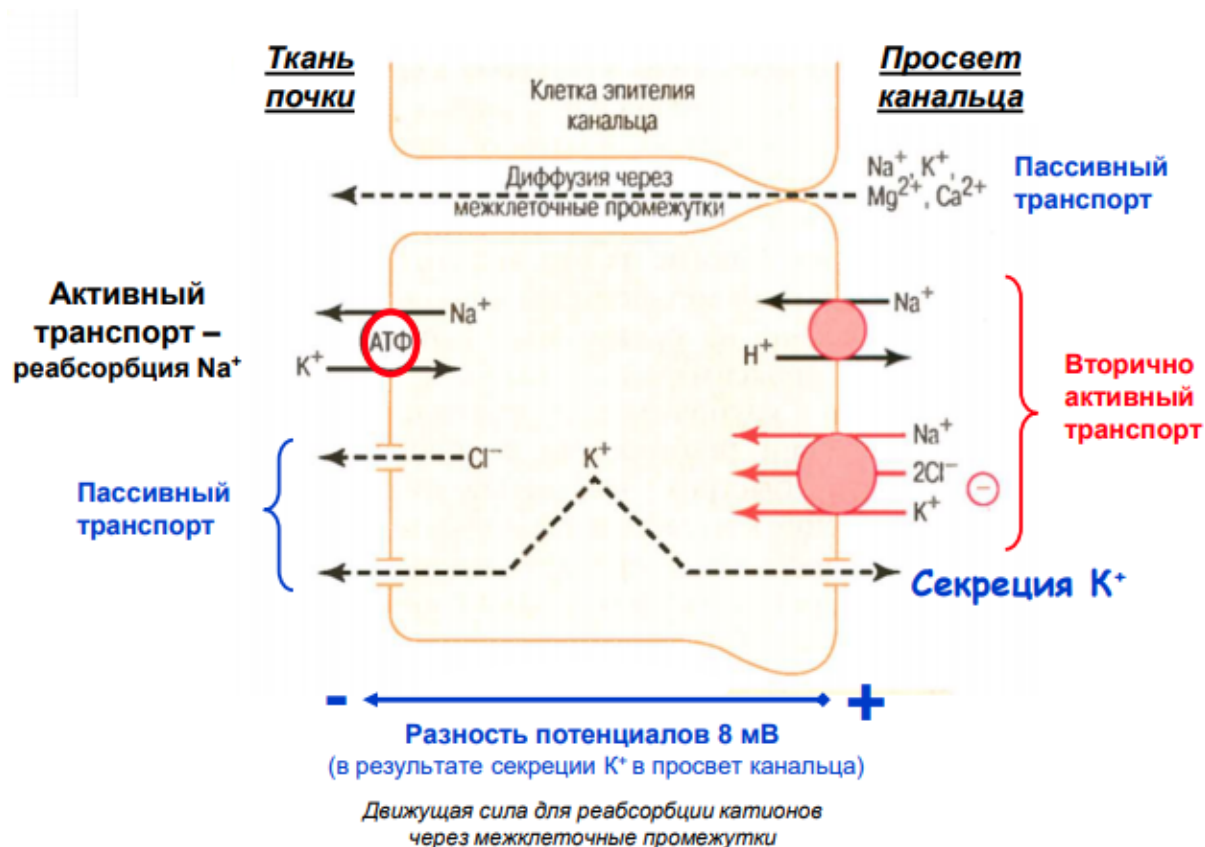


Рисунок 7.3 Реабсорбция ионов Na в восходящем отделе петли Генле

Второй механизм - это кругооборот мочевины (рис.7.4). В почке происходит фильтрация мочевины, но экскреции с мочой подвергается лишь какая-то ее часть, остальная часть мочевины задерживается в почке. Накопление мочевины происходит за счёт того, что, во-первых, жидкость, содержащая мочевины, перемещается по почечным канальцам, и при этом стенки некоторых отделов нефрона обладают высокой проницаемостью для мочевины. Мочевина движется сначала по проксимальному канальцу, затем по петли Генле, где её концентрирование. Затем мочевина попадает в собирательное трубочку, доходит до отдела во внутреннем мозговом веществе. Здесь стенки этого отдела нефрона имеют высокую проницаемость для мочевины, т.к. там расположены специальные переносчики, которые транспортируют мочевины из просвета нефрона в ткань почки. Второй отдел нефрона, стенки которого проницаемы для мочевины - это тонкий восходящий отдел петли Генле. Формируется мочевиновый "шунт". Следствием такого кругооборота является накопление мочевины во внутреннем мозговом веществе почки и формирование вот такого осмотического градиента.

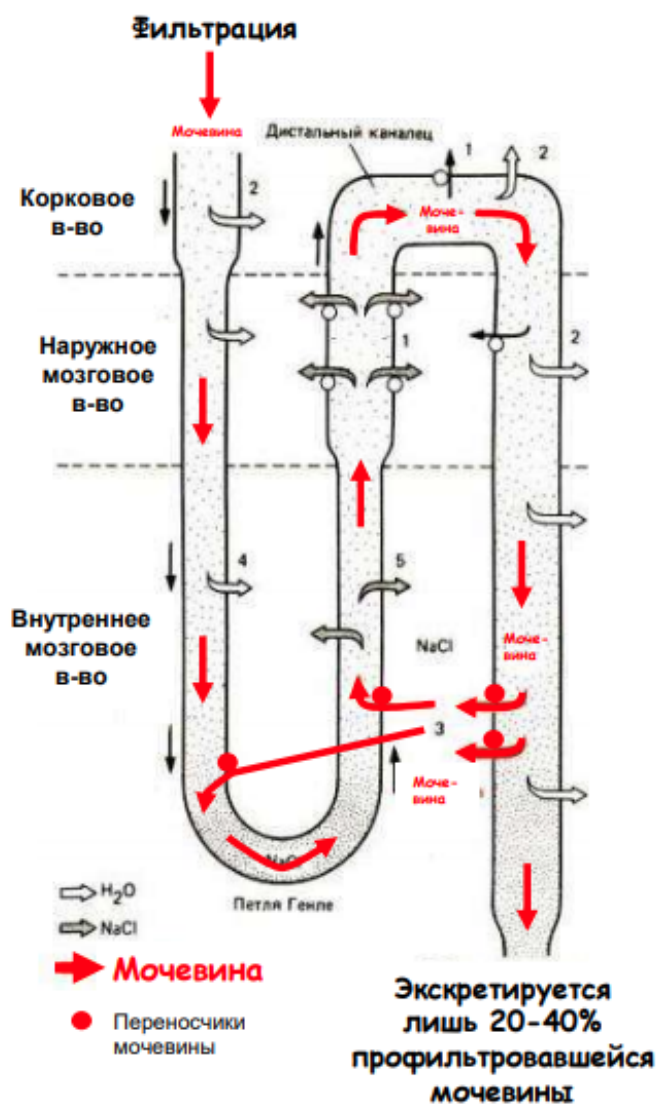


Рисунок 7.4 Круговорот мочевины

По мере того как происходит перемещение жидкости по трубочкам, происходит концентрирование мочи. Почки человека могут концентрировать мочу в 4 раза. В капсуле боумена осмотическое давление жидкости канальцевой составляет около 30 миллиосмоль, на выходе собирательной трубочки - порядка 1200 миллиосмоль.

В петле Генле клетки плоские, с небольшим содержанием митохондрий. Основной транспорт происходит пассивным способом, превалирует транспорт натрия и других катионов через ионные каналы, транспорт воды через аквапорины. От проксимального канала до изгиба петли Генле экспрессируется большое количество аквапоринов, так что при прохождении жидкости уменьшается содержание в ней воды и увеличивается осмотическое давление. После изгиба стенки петли Генле непроницаемы для воды из-за отсутствия аквапоринов, зато хорошо проницаема для ионов натрия потому что там есть довольно большое количество натриевых каналов через которые

осуществляется пассивный транспорт натрия. Регуляция реабсорбции происходит в основном в дистальном канальце и собирательной трубчатке.

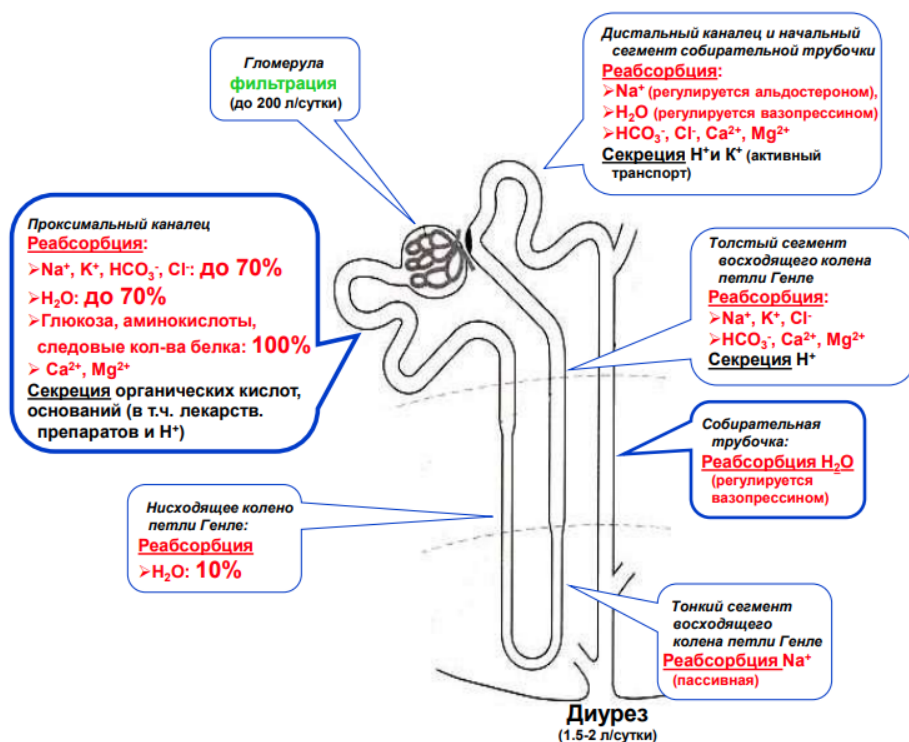
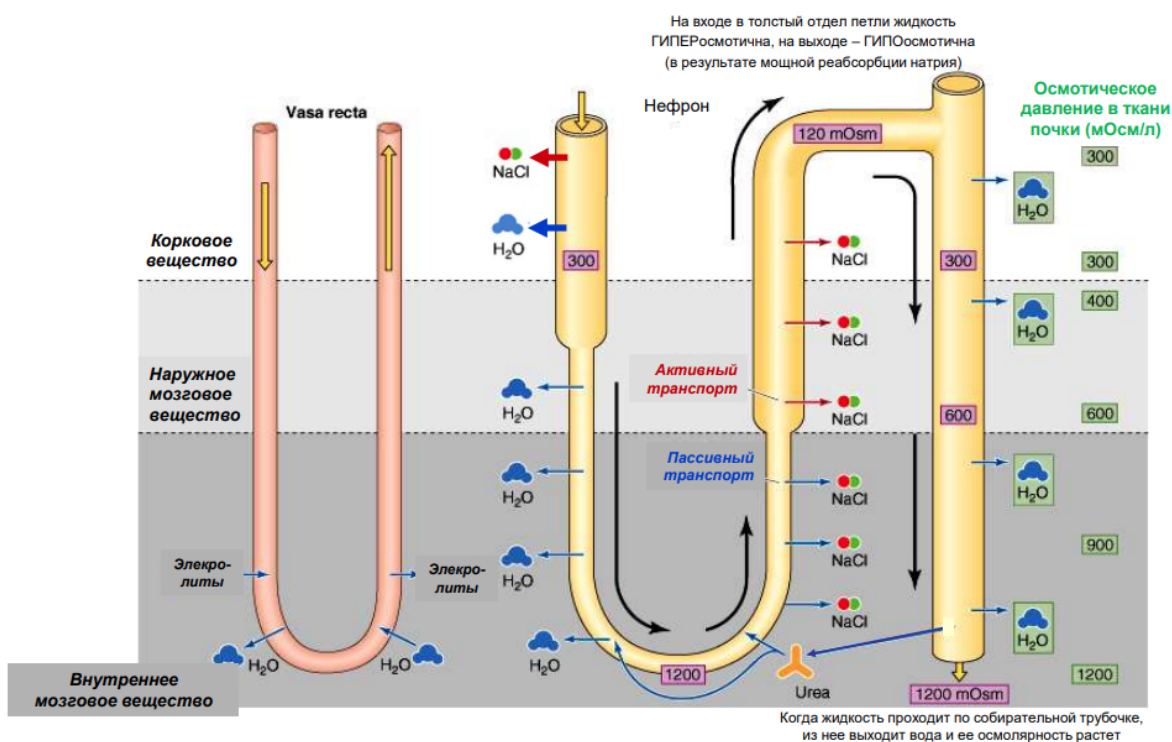


Рисунок 7.5 Схемы основных событий фильтрации и реабсорбции в нефроне

Регуляция почечного кровотока

Интенсивность фильтрации не зависит от уровня системного артериального давления. Также от системного артериального давления не зависит почечный кровоток.

По оси абсцисс - среднее артериальное давление крови на входе в почечную артерию, по оси ординат либо почечный кровоток, либо скорость клубочковой фильтрации. Скорость почечного кровотока описывается красной пунктирной линией, и при этом мы видим, что существует диапазон значений давления, в котором скорость почечного кровотока изменяется очень мало.

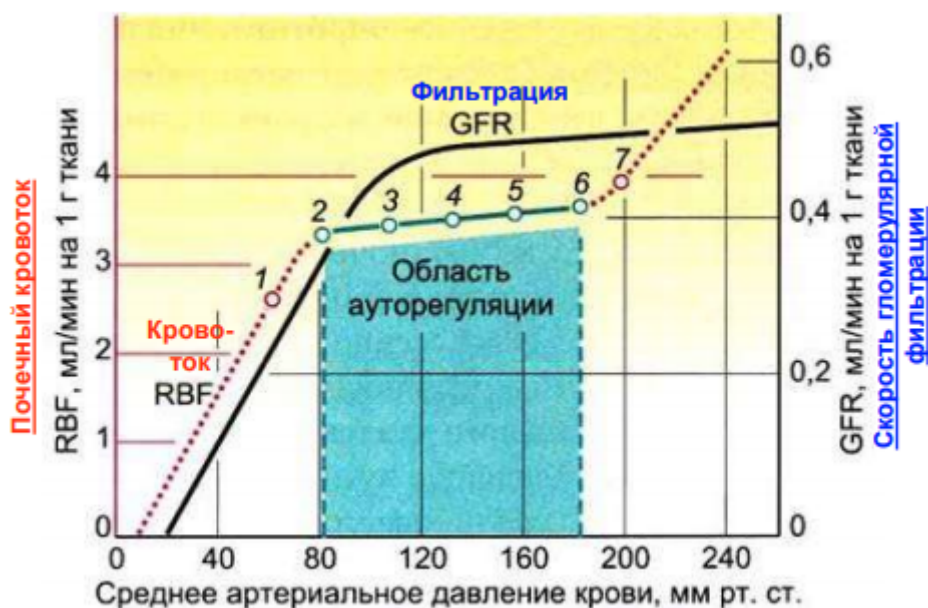


Рисунок 7.6 Зависимость скорости фильтрации и кровотока от артериального давления

Чёрная кривая отражает изменение скорости клубочковой фильтрации. Мы видим, что она будет расти с увеличением давления, но при достижении порогового значения, которое в принципе совпадает с порогом для активной регуляции почечного кровотока, происходит выход кривой на плато. При дальнейшем повышении артериального давления скорость клубочковой фильтрации изменяться не будет.

Основной функцией почки является образование мочи и поддержание гомеостаза, которое должно происходить с постоянной скоростью и не меняться при изменении системного давления. Существует три механизма поддержания постоянства клубочковой фильтрации:

- миогенная регуляция тонуса приносящих (афферентных) артериол
- управление просветом капилляров в результате сокращения специальных клеток (мезангиальные клетки)
- канальцевой клубочковой обратной связи

Все эти механизмы так или иначе связаны с изменением просвета кровеносных

сосудов. Давление в почечных клубочках выше, чем в большинстве капилляров других органов (около 60 мм ртутного столба). Во второй капиллярной сети, которая окружает канальцы, почечное давление наоборот ниже. При увеличении системного давления происходит сужение приносящей артериолы, давление в клубочках остаётся соответственно постоянным, также происходит расширение эфферентных артериол. При снижении системного артериального давления происходит расширение приносящей артериолы и сужение выносящих.

В основе миогенного механизма сжатия сосудов лежит так называемая миогенная реакция - реакция Бейлиса - которая основана на связи тонуса гладкомышечных клеток со степенью растяжения. Растяжение при повышении давления действует на гладкомышечные клетки стенки сосуда, в ответ в этих клетках открываются механочувствительные стретч-активируемые ионные каналы, происходит поляризация гладкой мышцы и сокращения. Напротив, когда давление снижается степень растяжения приносящих артериол уменьшается, в гладкомышечных клетках приносящих артериол уменьшается степень растяжения, это способствует уменьшению их тонуса и расширению сосудов.

Второй механизм связан с изменением просвета капилляров (рис. 7.7). В отличие от других кровеносных сосудов они не имеют в своих стенках гладкомышечных клеток, то есть сами по себе не могут изменять просвет. Тем не менее, просвет капилляров может изменяться за счет их сжатия в большей или меньшей степени клетками, которые их окружают. Капилляры в боуменовской капсуле имеют такую окончатое фенестрированное строение, они окружены вот этими ножками подоцитов, которые формируют почечный фильтр. Также там есть мезангиальные клетки, они расположены между капиллярами. Это клетки неправильной формы, имеющие ядро и выросты, которыми вдаются между капилляров. В результате каких-то воздействий эти ручки клетки будут сокращаться и сдавливать капилляр, что будет приводить к уменьшению просвета капилляра - фильтрация будет уменьшаться. Мезангиальные клетки имеют механочувствительные каналы, и поэтому степень их сокращения зависит от уровня давления крови, которая растягивает капилляр.

Степень сокращения мезангиальных клеток зависит не только от уровня артериального давления. Самые различные регуляторные молекулы могут оказывать влияние на состояние этих клеток и таким образом изменять фильтрацию: предсердный натрийуретический пептид выделяется предсердием в ответ на их растяжение, вызывает увеличение диуреза, увеличение натрийуреза и имеет много точек приложения в нефроне. В частности, одной из точек его приложения является вот мезангиальная клетка - он вызывает расслабление мезангиальных клеток, что приводит к увеличению фильтрации. Также расслабление мезангиальных клеток вызывают простагландины. Сокращение клеток вызывают норадреналин, эндотелин, тромбоксан и т.д.

Третий механизм - канальцево-клубочковая обратная связь, или же тубулогломерулярная обратная связь (рис. 7.8). В месте контакта канальцев и клубочка

формируется юкстагломерулярный аппарат, реагирующий на состав жидкости в дистальном канальце, а именно от концентрации натрия.

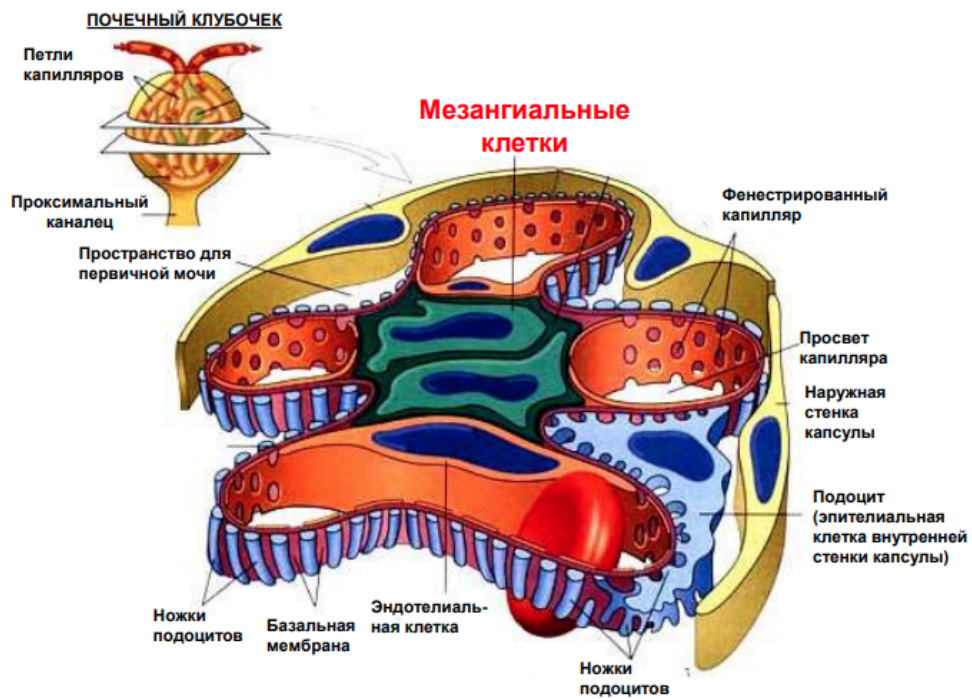


Рисунок 7.7 Мезангиальные клетки и капилляры



Рисунок 7.8 Юкстагломерулярный аппарат

При увеличении фильтрации (представим, что предыдущие два механизма почему-то не справились со своей задачей) увеличивается объем первичной мочи, происходит насыщение транспорта натрия в восходящем отделе петли Генле (осуществляющийся вторично активным транспортом). Тогда больше натрия будет поступает в это место контакта между дистальным концом и почечным клубочком. Стенка дистального канальца, обращенная к капсуле Боумена, состоит из более высоких, электронно плотных клеток (данный участок стенки называется плотное пятно). Функцией этих клеток является измерение концентрации натрия в просвете дистального канальца. При изменении концентрации ионов натрия они могут формировать сигнал (АТФ и т.д.), который направлен на приносящую артериолу и вызывает сужение сосудов. Мышечные клетки приносящей артериолы также являются секреторными. Они секретируют ренин - основной почечный гормон. Продукция ренина зависит от концентрации натрия дистальном канальце, а также от уровня давления в приносящей артериоле. Третьим механизмом, стимулирующим секрецию ренина, является активация симпатической нервной системы.

Ренин является по сути ферментом. Его субстрат - ангиотензиноген, продуцирующийся печенью и постоянно циркулирующий в крови. Ренин превращает ангиотензиноген в ангиотензин-1, состоящий из 10 аминокислот. Ангиотензин-1 превращающий фермент (в большом количестве находится в легких) отщепляет от ангиотензина-1 2 аминокислоты и превращает его в ангиотензин-2.

Ангиотензин-2 вызывает сужение кровеносных сосудов. Поэтому при уменьшении клубочковой фильтрации, а соответственно падении концентрации натрия в дистальном канальце, происходит выделение ренина и последующая выработка ангиотензина-2. Действие ангиотензина-2 направлено на сужение эфферентной артериолы. Это приведет к увеличению давления и фильтрации. Чем опасно сильное снижение скорости фильтрации? Оно грозит “засорением” фильтра - налипанием клеток и белков на фильтрующий аппарат. Сильное падение давления, вызывающее уменьшение фильтрации и возможный последующий отказ почек, может наблюдаться, например, в результате сильной кровопотери, действия токсических веществ.

Ангиотензин-2 является эффективным регулятором и имеет большое количество точек приложения, приводящих к повышению давления: сужение сосудов во многих органах, повышение общего периферического сопротивления, активирующее влияние на симпатическую систему. Увеличивается проведение сигналов от преганглионарных нейронов, увеличивает секрецию адреналина.

Кроме того, ангиотензин-2 является мощным стимулятором секреции альдостерона - гормона коркового вещества надпочечников. Этот гормон повышает реабсорбцию натрия в почках. Также ангиотензин-2 действует на гипофиз, что приводит к увеличению секреции вазопрессина. Вазопрессин повышает реабсорбцию воды в собирательных трубочках, стимулирует жажду.

Все эти механизмы в конечном итоге приводят к задержке в организме соли, воды,

увеличению объема циркулирующей крови, увеличению периферического сопротивления сосудов. Таким образом по механизму отрицательной связи будет происходить компенсация первичных изменений, приводивших к повышению содержания ренина.

Ангиотензинпревращающий фермент 2 типа способствует продукции ангиотензина 1-7. Ангиотензин 1-7 действует на рецепторы ангиотензина 2го типа и вызывает эффекты прямо противоположные эффектам ангиотензина 2: уменьшение реабсорбции натрия, увеличение диуреза и натрийуреза. Также подавляет окислительный стресс, обладает антитромботическим действием.

Мишени коронавируса в легких

Мишенью коронавируса в легких является ангиотензинпревращающий фермент второго типа. Ангиотензинпревращающий фермент второго типа содержится в основном в клетках альвеол 2 типа. Также в легких наблюдается экспрессия металлопротеиназы, которая может дополнительно активировать вот этот же спайк-белок вируса, в результате чего он приобретает еще больше сродство к клеткам-мишеням. Именно поэтому самыми распространенными последствиями коронавирусной инфекции являются воспаление лёгких и фиброз легких.

Нервные механизмы регуляции

Нервные механизмы играют не основную роль в регуляции деятельности почки, но, тем не менее, они существуют и оказывает влияние. Активация симпатических нервов ведет к сужению сосудов, уменьшению фильтрации, увеличению реабсорбции натрия, увеличению реабсорбции воды и увеличению секреции ренина. Практически все эффекты симпатической активации на почке приводят к задержке воды и натрия в организме.

Практически все случаи развития артериальной гипертензии у человека связаны с нарушением функционирования почек (их вторичное или первичное поражение). Существуют фармакорезистентные формы гипертензии. Одним из способов снижения давления у таких больных является денервация нервов почки. Это разрушение симпатических нервов почки методом ультразвука. Симпатические нервы идут в стенке почечной артерии, а постганглионарные волокна являются безмиелиновыми волокнами С типа, а значит неустойчивы к сильному воздействию ультразвука.

Гормональная регуляция

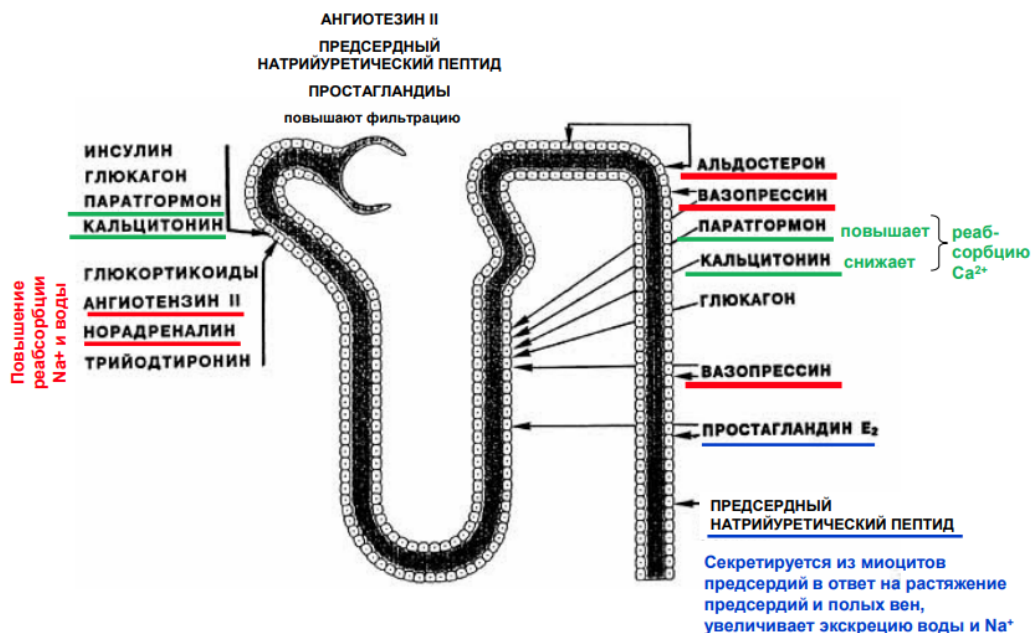


Рисунок 7.9 Гормональная регуляция реабсорбции

Предсердный натрийуретический гормон увеличивает образование мочи, вызывает увеличение выделения жидкости и соли из организма. Важным местом приложения является собирательная трубочка.

Содержание кальция и фосфат ионов регулируют: кальцитонин и паратгормон. Они действуют как на уровне проксимального канальца, так и на уровне дистального канальца. При этом паратгормон повышает абсорбцию кальция, кальцитонин снижает реабсорбцию кальция.

Альдостерон

Альдостерон приводит к уменьшению экскреции натрия и хлора, увеличению экскреции калия. Механизмы действия альдостерона:

- синтез натриевых каналов (люминальной мембраны)
- синтез Na⁺/K⁺ -насоса (базолатеральной мембраны)
- синтез митохондриальных ферментов синтеза АТФ (увеличение количества доступной энергии для создания градиента ионов)

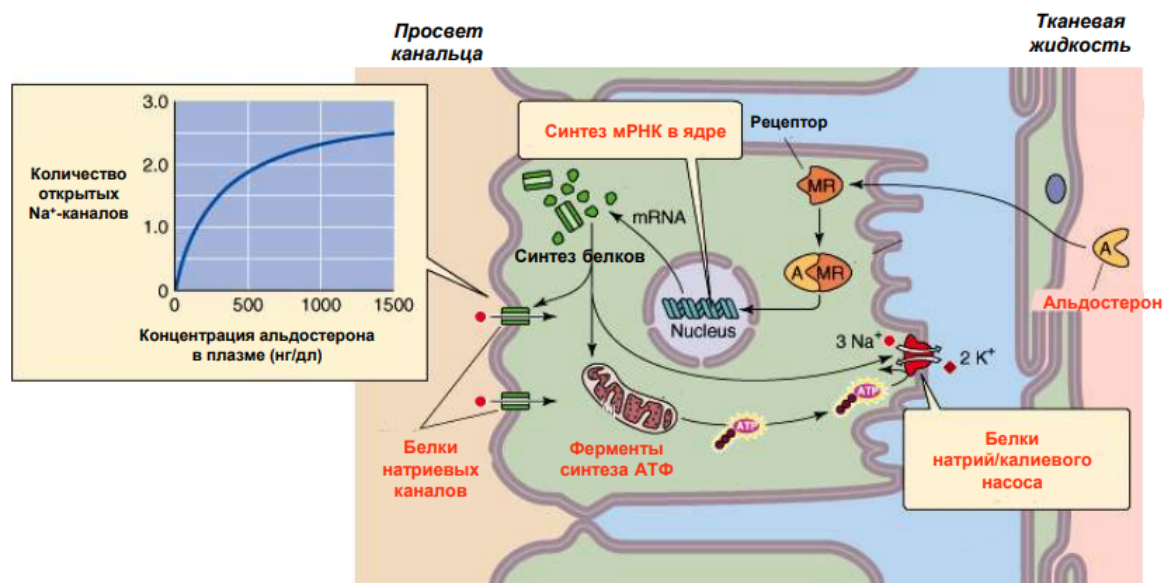


Рисунок 7.10 Альдостерон: механизмы действия на клетки дистального канальца

Классические эффекты альдостерона, как и других стероидных гормонов, развиваются сравнительно медленно и связаны с увеличением синтеза белков. Гормон проходит через мембрану, связывается в цитоплазме со своими рецептами, которые по сути являются транскрипционными факторами. Далее этот комплекс транспортируется в ядро, взаимодействует с промоторными областями и регулирует транскрипцию определенных генов. Также описаны быстрые эффекты альдостерона, аналогичные медленным; предполагается существование мембранных рецепторов альдостерона.

Вазопрессин

Вазопрессин, он же антидиуретический гормон. Выделяются в задней доле гипофиза, но на самом деле это нейрогормон, секретирующийся из отростков нейросекреторных клеток крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса. Гипоталамус является таким центральным органом рецепции, в котором расположены рецепторы осмотического давления крови. Также секреция вазопрессина будет регулироваться барорецепторами дуги аорты, каротидного синуса, крупных вен и будет увеличиваться при снижении артериального давления, при снижении объема крови.

Местом приложения вазопрессина в почках является в основном собирательная трубочка. Вазопрессин увеличивает проницаемость стенок собирательной трубочки для воды. В этом случае вода начинает постепенно выходить из просвета собирательных трубочек в ткань почки, то есть подвергаться реабсорбции, разбавлять тканевую жидкость и сохраняться в организме. Снижение секреции вазопрессина будет происходить при нормализации осмотического давления крови.

Транспорт воды через стенку происходит с участием аквапоринов. в Начальных отделах нефрона конститутивно присутствует аквапорин-1. С собирательной трубочки на базальной стороне клеток конститутивно присутствуют аквапорины 3 и

4. Вазопрессин влияет на появление аквапорина-2 на апикальной стороне клеток канала. Вазопрессин взаимодействует с рецептором на мембране клетки, запускает аденилатциклазную цепочку реакций. Активированная протеинкиназа А фосфорилирует белки везикул, который содержат уже синтезированные аквапорины. Эти везикулы встраиваются в апикальную мембрану клетки, встраивая туда аквапорины-2. Это быстрый эффект вазопрессина.

Если организм длительное время испытывает недостаток воды, то через транскрипционные факторы происходит взаимодействие с ядром и синтез новых молекул аквапорина, а также их дальнейшее встраивание в мембрану. В норме образуется около 200 литров первичной мочи, из неё образуется там порядка 1,5-2 литров вторичной мочи. При повышении количества вазопрессина образуется немного концентрированный мочи, при снижении секреции - много разбавленной мочи.

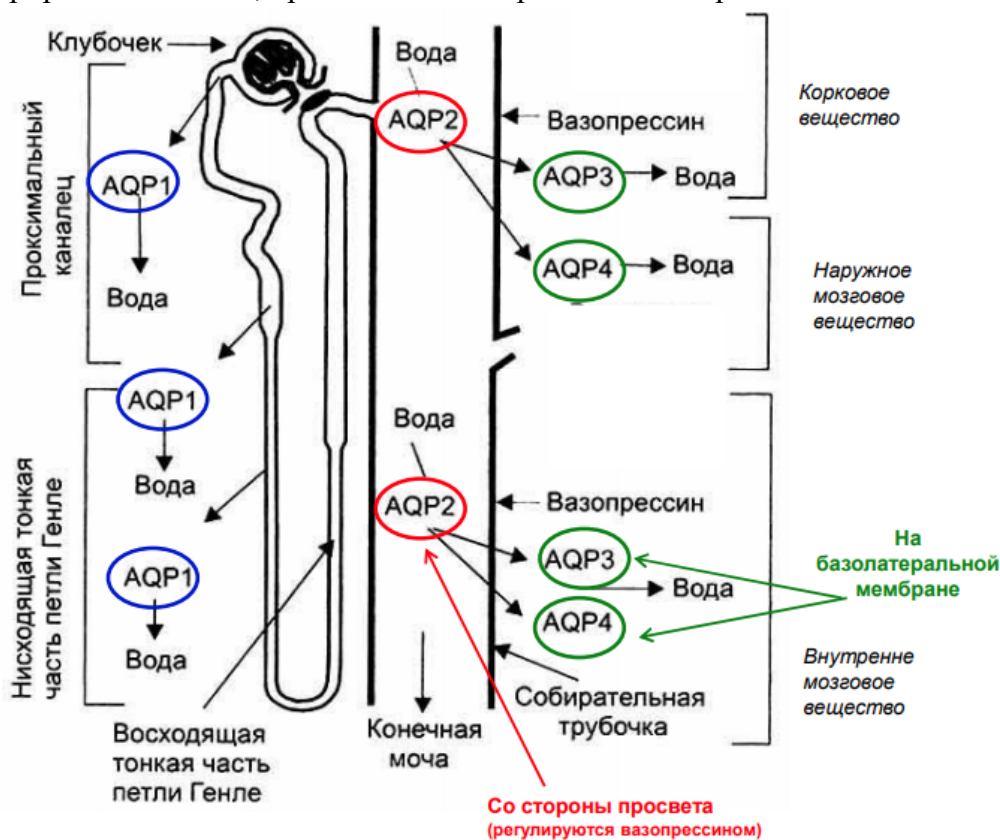


Рисунок 7.11 Вазопрессин стимулирует встраивание каналов аквапорина-2 (AQP2) в мембраны клеток (со стороны просвета)

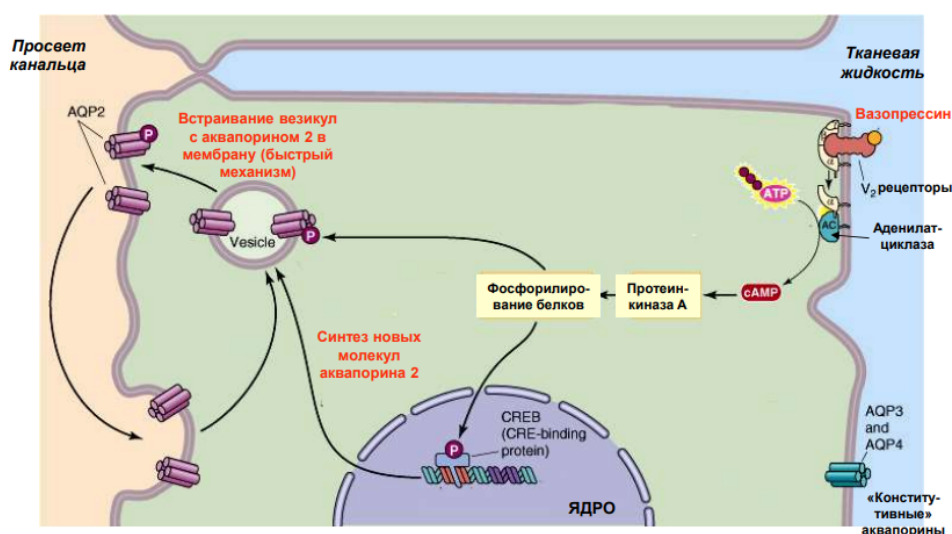


Рисунок 7.12 Механизм действия вазопрессина - встраивание в люминальную мембрану каналов аквапорина-2

Несахарный диабет - заболевание, связанное с нарушением функции гипоталамуса, либо гипофиза, характеризующееся полиурией (выделение 6—15 литров мочи в сутки) и полидипсией (жажда). При недостаточности в крови вазопрессина происходит нарушение всасывания воды. Следствием этого является полиурия (обильное мочеиспускание), которая также является симптомом и сахарного диабета. Также нарушают функцию различные воспалительные заболевания: пиелонефрит, гломерулонефрит; все эти заболевания приводят к повышению артериального давления.

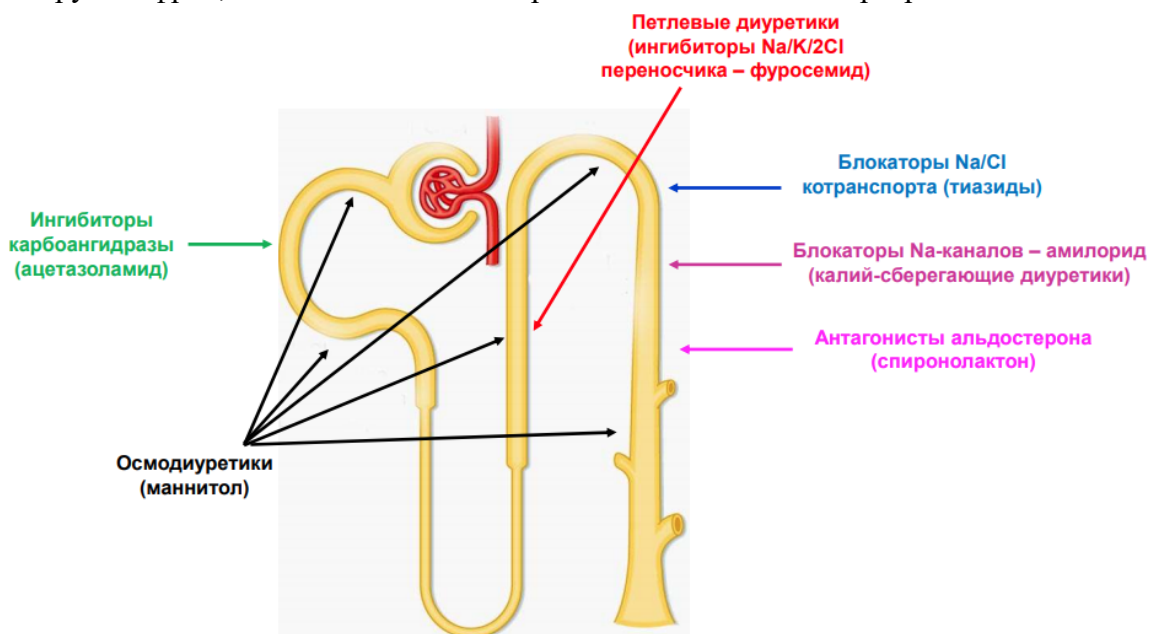


Рисунок 7.13 Диуретики и механизмы их действия

Лекция 8. Физиология пищеварения. Часть 1

Общие сведения о пищеварительной системе

Организм постоянно обновляется и нуждается в поступлении извне органических веществ, микро и макроэлементов, витаминов и других необходимых молекул. Эти вещества затем используются для построения клеток организма, получения энергии, благодаря которой мы проявляем активность. Для поступления этих веществ в организм необходима пищеварительная система.

Функции желудочно-кишечного тракта:

- Потребление пищи
- Продвижение пищи по ЖКТ
- Переваривание (расщепление компонентов) пищи
- Всасывание
- Секреция гормонов
- Удаление непереваренных остатков

Строение пищеварительной системы

Основные отделы:

1. Ротовая полость, глотка и пищевод – начальные отделы.
2. Желудок
3. Длинный кишечник, который делится на тонкий и толстый, а также прямая кишка.

Практически на всем протяжении, кроме верхней трети пищевода и дистального конца прямой кишки, ЖКТ состоит из гладкой мускулатуры, отличающейся по расположению от, к примеру, гладкой мускулатуры сосудов. Наружный слой состоит из продольно расположенных мышечных клеток, внутренний слой – кольцевой, где клетки ориентированы длинной осью вокруг пищеварительной трубки. Внутри расположена слизистая оболочка, в которой также встречаются мышечные клетки, управляющие, например, внутренней формой тракта, а также движением ворсинок. Снаружи ЖКТ покрыт серозной соединительнотканной, и окружен брюшиной, которая при слиянии двух слоев образует брыжейку, посредством которой ЖКТ крепится к дорсальной стенке брюшной полости. По брыжейке к ЖКТ проходят кровеносные сосуды, а также симпатические и парасимпатические нервы. В толще ЖКТ находятся два распределенных нервных сплетения – Ауэрбахово (межмышечное) и Мейснерово (подслизистое). Всего они содержат около 10^8 нейронов (рисунок. 8.1).

Гладкие мышцы

Благодаря наличию двух мышечных слоев пищеварительная трубка может изменять свой просвет и длину. Гладкомышечные клетки имеет веретенообразную форму, одноядерные, лишены поперечной исчерченности. Их миофиламенты образуют не саркомеры, а пучки, расположенные вдоль длинной оси клетки, скрепление которых

обеспечивают плотные тельца (содержат много альфа-актинина).

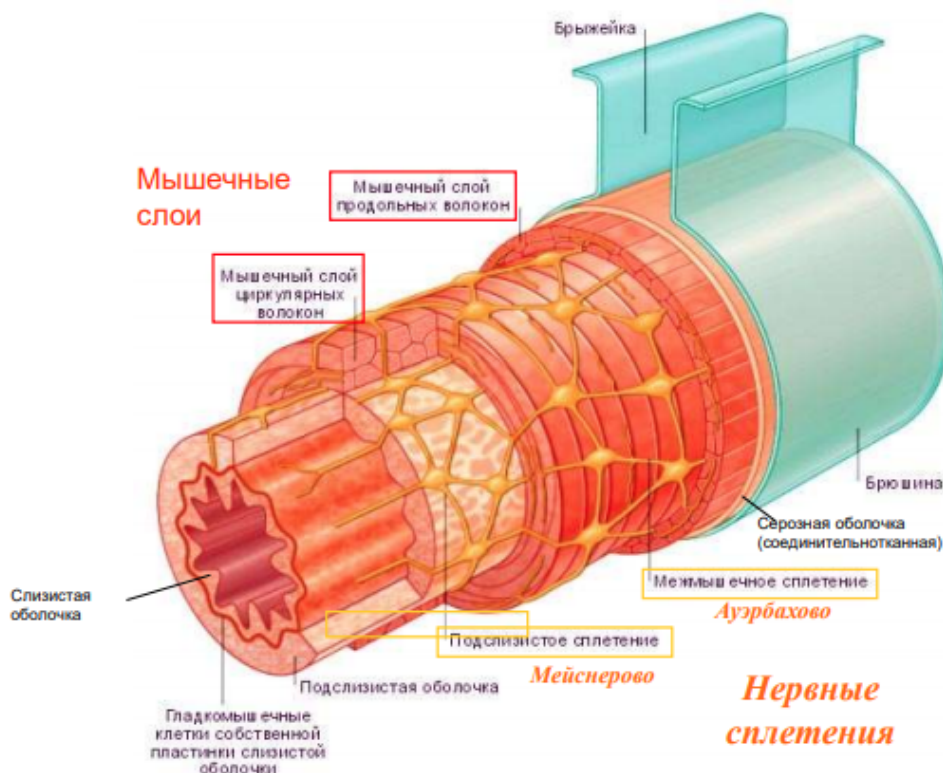


Рисунок. 8.1 Строение пищеварительной трубки

Гладкие мышцы может иметь два типа строения: мультиунитарный тип и унитарный тип. Мультиунитарная мышца – каждая клетка функционирует независимо от других, клетки не образуют электрических синапсов, к каждой клетке подходит свое нервное волокно. Примеры: цилиарная мышца зрачка, мышцы радужки, пилорефлекторы, мышцы семявыносящего протока. Унитарный тип: клетки работают совместно как рабочая единица. Клетки расположены близко друг другу, соединены щелевыми контактами, иннервирована лишь часть клеток. Примеры: сосуды, ЖКТ, мочевой пузырь, матка, бронхи и т.д.

Мультиунитарные мышцы также разделяются на два основных типа: фазический и тонический. В фазических мышцах сокращению всегда предшествует потенциал действия. Примеры: матка, мочевой пузырь, вены, весь желудочно-кишечный тракт, кроме сфинктеров и проксимального отдела желудка. Клетки тонических гладких мышц не генерируют ПД, сокращению предшествует сравнительно небольшая деполяризация, расслаблению – гиперполяризация. Сокращение и расслабление градуально. Примеры: артерии, артериолы, бронхи, сфинктеры ЖКТ и проксимальный отдел желудка.

Рассмотрим электрическую активность гладкой мускулатуры ЖКТ. Проявляются два вида активности: медленные волны и спайковые потенциалы. Медленные волны

представляют собой медленные изменения мембранного потенциала, обычно не сопровождаются сокращением мышц (за исключение проксимального отдела желудка). Когда на ЖКТ действуют различные активирующие влияния, такие как растяжение мембраны клеток мускулатуры, ацетилхолин, выделяющийся из парасимпатических нервов, гормоны ЖКТ, наблюдается сдвиг уровня, на котором наблюдаются медленные волны, в сторону деполяризации. При таком сдвиге начинают появляться спайковые потенциалы действий (чем больше деполяризация, тем больше количество импульсов в спайках). При чрезмерном увеличении потенциала наблюдается постоянная деполяризация и стойкое тоническое сокращение мышцы.

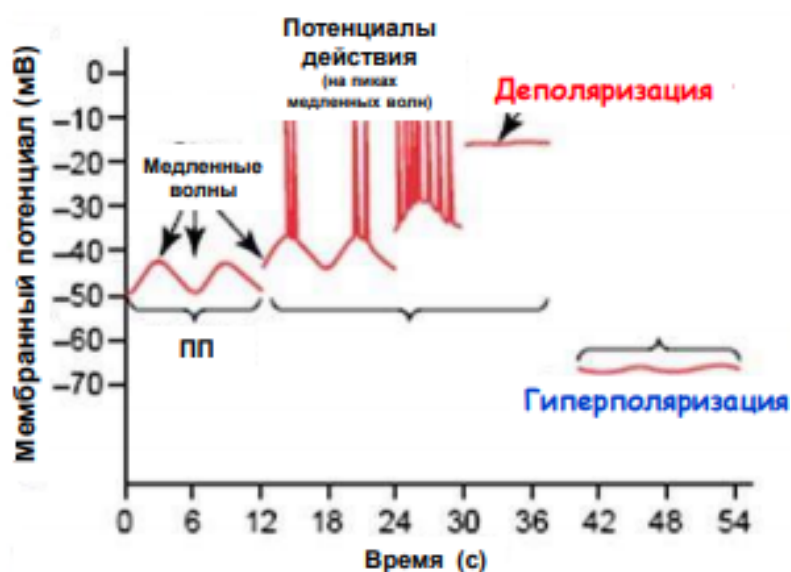


Рисунок. 8.2 Электрическая активность гладкой мускулатуры ЖКТ

Какие механизмы лежат в основе этой электрической активности? Во-первых, стоит обратить внимание уровень потенциала покоя (от -60мВ) – это ниже, чем потенциал покоя в скелетной и сердечной мышце. Во-вторых, стоит обратить внимание на форму ПД. ПД достаточно длительный (~40мс) - больше, чем в скелетной мускулатуре, но меньше, чем в сердечной. В фазе деполяризации основную роль играют ионы кальция:

- Входящий кальциевый ток через потенциал-зависимые каналы Т-типа (кратковременный, transient, низкий порог активации - -60/-50мВ, каналы имеют небольшой диаметр - tiny)
- Входящий кальциевый ток через потенциал-зависимые каналы L-типа (медленная кинетика активации/инактивации, long-lasting, высокий порог активации - -40/-20мВ, большая проводимость - large)

Реполяризация обеспечивается калиевыми токами:

- Задержанный калиевый ток через потенциалзависимые калиевые каналы

- Калиевый ток через Ca-зависимые калиевые каналы (активируются при повышении концентрации внутриклеточного кальция)

Также для работы гладких мышц необходимы механочувствительные каналы, которые активируются при растяжении клетки. Обычно такие каналы неселективные, их открытие приводит к деполяризации клетки и ее сокращению.

Механизмы запуска сокращения гладкой мышцы

1. Электромеханическое сопряжение: растяжение мышцы приводит к открытию механочувствительных каналов, что приводит в дальнейшем к активации уже потенциалзависимых ионных каналов, деполяризации клеток и сокращению мышцы.
2. Фармакомеханическое сопряжение: при воздействии вещества на рецептор клетки (напр. ацетилхолин) активируются пути вторичных посредников (напр. фосфолипазный путь). В итоге происходит выброс кальция из внутриклеточных депо, сокращение клетки.
3. Также в клетках описаны рецептор-управляемые ионные каналы, которые открываются при воздействии на них активированных рецепторов и продуктов путей передачи сигналов. Известно, что многие каналы открываются при воздействии диацилглицерола (продукт действия фосфолипазы C)

Способ, которым кальций активирует сократительный аппарат гладкомышечной клетки, принципиально отличается от такового в мышечных клетках других типов. В поперечнополосатой и сердечной мышце реализуется актиновый путь - кальций взаимодействует с тропонин-тропомиозиновым комплексом и освобождает “актиновые рельсы”. В гладкой же мышце кальций активирует киназы легких цепей миозина и запускает фосфорилирование регуляторных легких цепей, тем самым запуская “миозиновый мотор” - миозиновый путь (рисунок 8.3).

В гладкой мускулатуре тропонин не экспрессируется, кальций взаимодействует с кальмодулином, активирует киназу легких цепей миозина. Киназа фосфорилирует регуляторные легкие цепи миозина, миозин взаимодействует с актином, и происходит сокращение. Обратное действие (дефосфорилирование) осуществляет фосфатаза легких цепей миозина. Это является основным путем активации актомиозина в гладкой мышце.

Дополнительный путь. Аналогом тропонина в гладкомышечной клетке является кальдесмон. При прямом взаимодействии с Ca-кальмодулином кальдесмон увеличивает доступность актина для взаимодействия с миозином.

Сфинктеры пищеварительного тракта

Сфинктеры состоят из одного мощного кольцевого слоя тонической гладкой мускулатуры и разделяют между собой отделы ЖКТ. Верхний сфинктер пищевода и наружный анальный сфинктер при этом состоят из поперечно-полосатых мышц и управляются произвольно.



Рисунок 8.3 Сфинктеры ЖКТ

Глотание

При пережевывании пищи и смачивании ее слюнными железами формируется пищевой комок. Благодаря сокращению мышц языка и стенок ротовой полости комок перемещается на корень языка. Произвольная (ротовая) фаза - реализуется, пока пища находится в ротовой полости. Глоточная фаза происходит автоматически. Запускаются рефлекторная дуга: рецепторы глотки - X и V нервы - ядро одиночного пути (афферентное ядро продолговатого мозга) - центр глотания (в продолговатом мозгу) - V, IX, X, XII и верхние шейные нервы - мышцы рта, глотки и пищевода. Происходит поднятие гортани, ее прикрывает надгортанник, открывается верхний пищеводный сфинктер, пищевой комок проскальзывает в пищевод. Во время пищеводной фазы пищевой комок доходит по пищеводу до нижнего пищеводного сфинктера, который открывается и пропускает комок в желудок. Продвижение комка по пищеводу происходит благодаря сложным перистальтическим сокращениям мышц пищевода.

Желудок

Строение желудка:

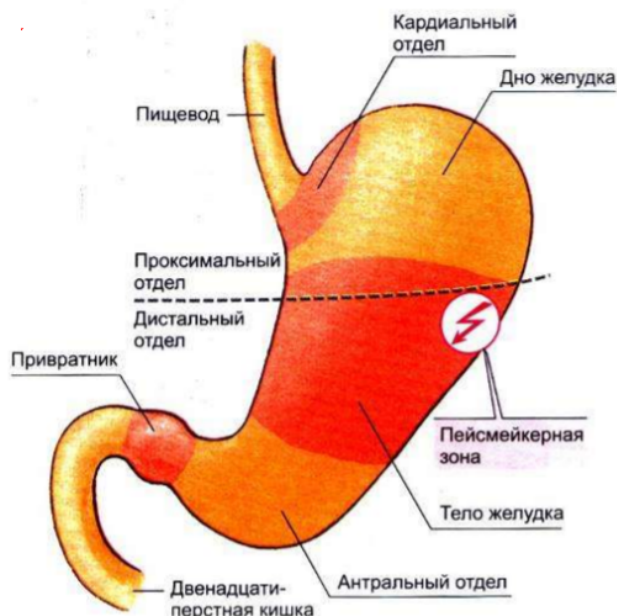


Рисунок 8.4 Анатомическое и функциональное строение желудка

Проксимальный и дистальный отделы желудка функционально различаются.
Проксимальный отдел

- Основная функция - накопление и перемешивание пищи
- Гладкие мышцы отдела не генерируют ПД, производят медленные тонические сокращения

Дистальный отдел:

- Основная функция - образование химуса и его продвижение в тонкий кишечник
- Происходит первая стадия переваривания белков
- Имеет базальную электрическую активность, производит перистальтические фазические сокращения

Поступление пищи в проксимальный отдел желудка вызывает его рефлекторное расслабление и увеличение объема. Этот рефлекс замыкается на уровне головного мозга и реализуется через действие блуждающего нерва (выделяется нейрональная NO-синтаза, вызывающая продукцию оксида азота, который вызывает расслабление гладких мышц). Этот рефлекс может инициироваться рецепторами, лежащими в рефлексогенных зонах: верхняя часть пищевода, проксимальный отдел желудка.

Между проксимальным и дистальным отделом лежит пейсмейкерная зона, запускающая перистальтические движения дистального участка. Так продолжается до тех пор, пока рецепторы привратника не просигнализируют о том, что химус стал

достаточно однородном и его можно эвакуировать в 12-перстную кишку.

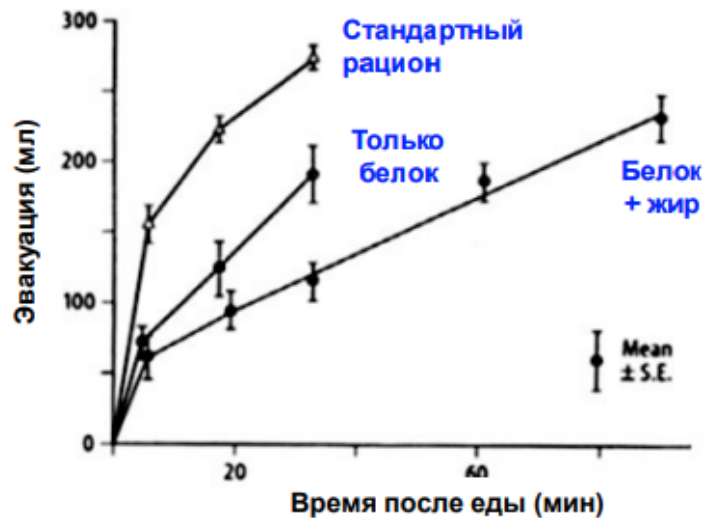


Рисунок 8.5 Скорость эвакуации химуса в зависимости от состава пищи

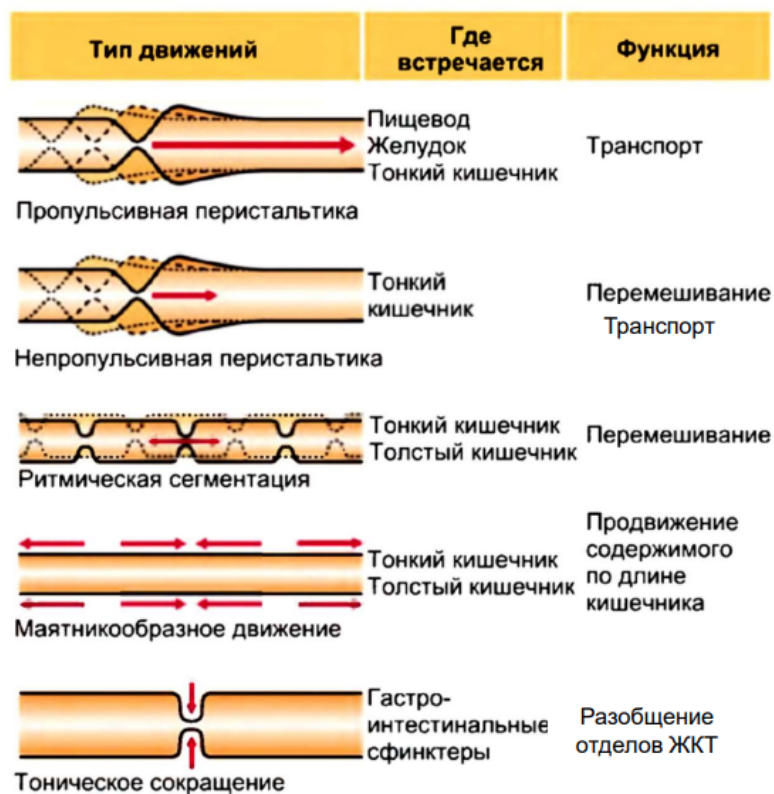


Рисунок 8.6 Типы сократительной активности ЖКТ

Нервная регуляция ЖКТ

Верхняя треть пищевода регулируется соматическими нервами. Остальная часть пищевода регулируется симпатическими и парасимпатическими нервами. В

парасимпатическом управлении большая роль принадлежит 10й паре нервов (блуждающий нерв) - иннервирует нижнюю часть пищевода, желудок, верхнюю часть кишечника. Нижняя часть кишечника иннервируется парасимпатическими нервами, выходящими из крестцового отдела. Парасимпатическая система оказывает следующее действие на ЖКТ: усиление моторики, расслабление сфинктеров, усиление секреции пищеварительных желез.

В симпатической регуляции принимают участие шейные ганглии (верхний участок пищевода, не контролируемый соматически), превертебральные ганглии (чревный, верхний и нижний брыжеечные ганглии). Функции: торможение моторики, сокращение сфинктеров, подавление секреции пищеварительных желез, кроме слюнных.

Вегетативная регуляция осуществляется при помощи медиатора ацетилхолина, им осуществляется передача сигнала с преганглионарных нейронов на постганглионарные (Н-холинорецепторы нейронального типа), а также на рабочий орган в парасимпатических волокнах (М-холинорецепторы). Норадреналин осуществляет передачу на рабочий орган в симпатической нервной системе (альфа и бета-адренорецепторы).

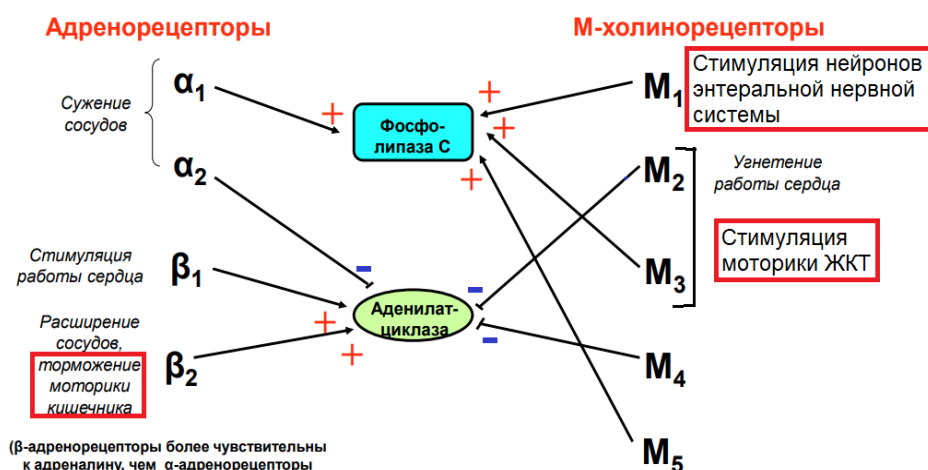


Рисунок 8.7 Системы вторичных посредников, связанные с рецепторами вегетативной нервной системы

При действии норадреналина на гладкомышечные клетки через бета2 рецепторы происходит увеличение активности аденилатциклазы, увеличение цАМФ, и расслабление клетки (активируется протеинкиназа А, она активирует калиевые каналы). При действии ацетилхолина через M2 рецепторы снижается уровень цАМФ и происходит сокращение.

Энтеральная нервная система

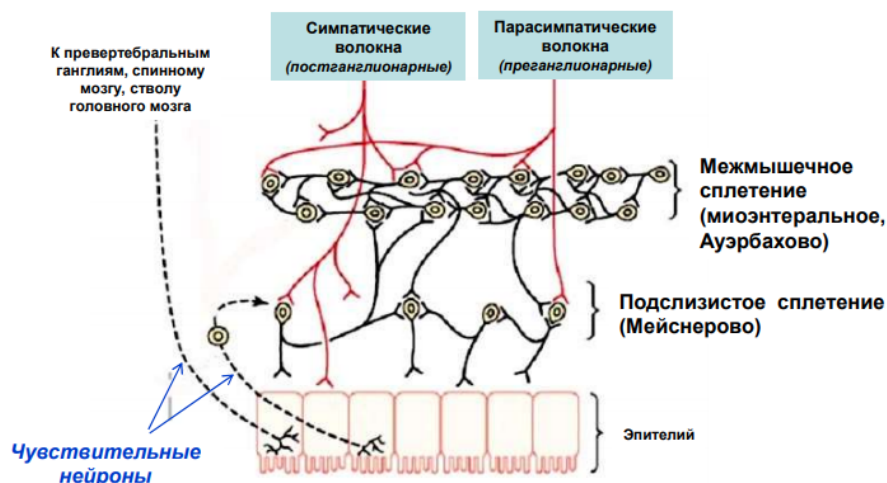


Рисунок 8.8 Связь энтеральной, симпатической и парасимпатической систем

Клетки энтеральной (метасимпатической) нервной системы лежат в межмышечном и подслизистом нервных сплетениях. Система регулирует процессы секреции и перистальтики.

Медиаторы энтеральной системы:

- ацетилхолин
- норадреналин
- АТФ
- серотонин
- дофамин
- холецистокинин
- субстанция Р
- вазоактивный интерстициальный пептид
- опиоидные пептиды
- NO

Метасимпатическая нервная система координирует перистальтические движения кишечника (перистальтический рефлекс, рисунок 8.10).

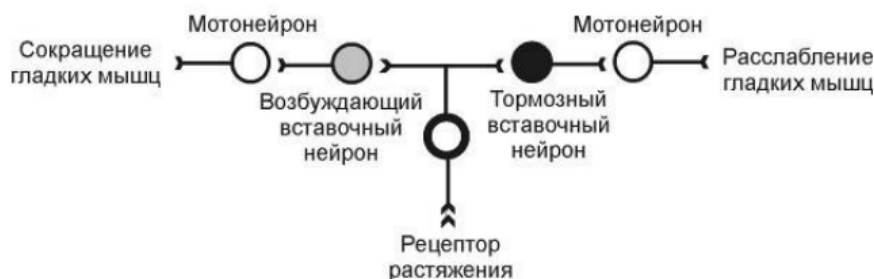


Рисунок 8.9 Перистальтический рефлекс

Болезнь Гирипрунга - вариант низкой частичной кишечной непроходимости, вызванный нарушением развития межмышечного нервного сплетения.

В желудке имеются так называемые интерстициальные клетки Кахаля. Предполагается, что они имеют мезенхимальное происхождение, так же, как и гладкомышечные клетки. Они являются пейсмекерами мускулатуры ЖКТ, а также акцепторами и посредниками нервных влияний. ПД клеток Кахаля предшествует ПД мышечных клеток кишечника.

Электрогастроэнтерография

Электрогастроэнтерография представляет собой исследование электрической активности желудка и кишечника, электроды устанавливаются на переднюю стенку брюшной полости. Из такой электрогастрограммы можно с помощью спектрального анализа выделить активность различных отделов ЖКТ, т.к. они генерируют активность различных частотных диапазонов.

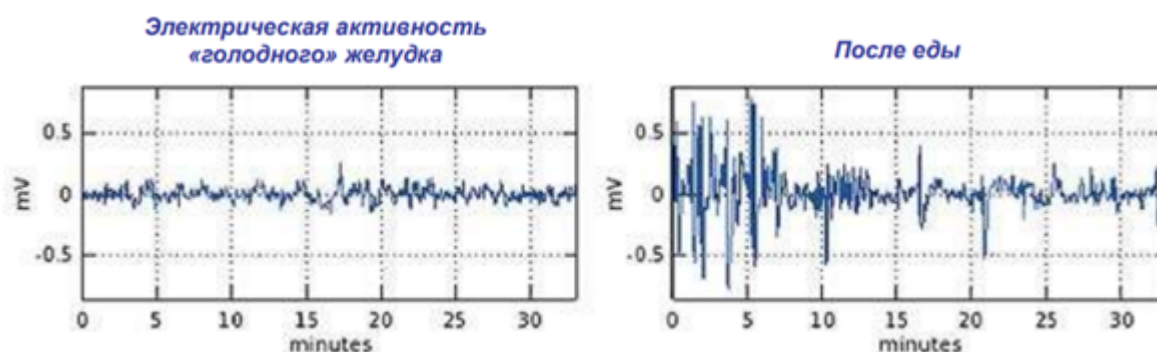


Рисунок 8.10 Пример записи электрической активности желудка

Отдел ЖКТ	Частота (Гц)	«Ранг» частоты
Желудок	0,03 – 0,07	4
12-перстная кишка	0,18 – 0,25	1
Тощая кишка	0,13 – 0,18	2
Подвздошная кишка	0,07 – 0,13	3
Толстая кишка	0,01 – 0,03	5

Таблица 8.1 Частотные характеристики электрической активности отделов ЖКТ

В различных отделах ЖКТ пища проводит различное время: секунды в ротовой полости, часы в желудке (1-3 часа и тонком кишечнике (7-9 часов), и более суток в толстом кишечнике (25-30 часов) и прямой кишке (30-120 часов).

Лекция 9. Физиология пищеварения. Часть 2

Все секретируемые вещества ЖКТ можно условно разделить на 4 группы:

- Слизь, HCO_3^-
- Ферменты
- «вспомогательные секреты» (соляная кислота, желчь и т.д.)
- Гормоны

Слюнные железы

В ротовой полости происходят первые этапы химической обработки пищи. Это происходит благодаря секреторной деятельности слюнных желез. Три пары основных крупных слюнных желез:

- Околоушные (выделяют в основном ферменты)
- Подъязычные (ферменты и слизь)
- Подчелюстные (ферменты и слизь)

Также в секреции участвует большое количество мелких слюнных желез, расположенных на языке, в стенках ротовой полости. При попадании пищи в ротовую полость активируются различные механо- и хеморецепторы, это инициирует команду, в основном парасимпатической природы, на выделение слюны. Также большая роль принадлежит условным рефлексам.

Функции слюны:

1. Смачивание измельченной пищи и подготовка пищевого комка к проглатыванию
2. Начальный гидролиз углеводов
3. Нейтрализация соляной кислоты (слюна слабощелочная), которая может забрасываться из желудка в пищевод
4. Бактерицидные свойства

Крупные слюнные железы имеют разветвленное строение, они имеют систему протоков с концевыми скоплениями секреторных клеток (ацинусы). По мере того как слюна проходит по протокам, происходит ее созревание. В ацинусах происходит секреция альфа амилазы, слизи, межклеточной жидкости. В протоках происходит реабсорбция ионов натрия и хлора, а также секреция калия и бикарбоната. Итого состав слюны:

- Альфа-амилаза – фермент
- Муцин – слизь
- Бикарбонат – слабощелочной pH
- Лизоцим – бактерицидные свойства
- Объем: 1 - 1,5 л в день

pH: в отсутствие еды или мыслей о ней – 6–7, во время еды – 7-8

Секреция в желудке

Полноценный желудочный сок продуцируется в теле дистального отдела

желудка. Железы желудка имеют трубчатое строение, клетки в них имеют упорядоченное строение (чтобы их продукты не повреждались, а активировались при секреции наружу).

Желудок имеет крайней кислую среду (рН 2-3). Для защиты собственных клеток от агрессивной среды мукозными клетками выделяется слизь, механически защищающая эпителий от воздействия тока и нейтрализующая его за счет слабощелочной реакции. HCL (соляная кислота) и внутренний фактор (необходим для всасывания витамина B12) секретируются париетальными (обкладочными) клетками. Секретцией же пепсиногена (предшественник пепсина) и желудочной липазы занимаются главные клетки, находящиеся вместе с обкладочными клетками ниже мукозных в железах желудка. Пепсиноген выделяется в проток железы, активирует в процессе прохождения по нему, но не повреждает клетки из-за защитного действия слизи. В глубине трубчатой железы находятся G клетки, секретирующие гастрин, энтерохромаффинные клетки, секретирующие гистамин, а также D клетки, секретирующие соматостатин.

Первичная активация пепсиногена происходит при контакте с соляной кислотой: он подвергается самоактивации (при рН 3-5), появляется некоторое количество «триггерного» пепсина. Далее пепсин участвует в активации пепсиногена (при рН<3.5) – происходит аутоактивация.

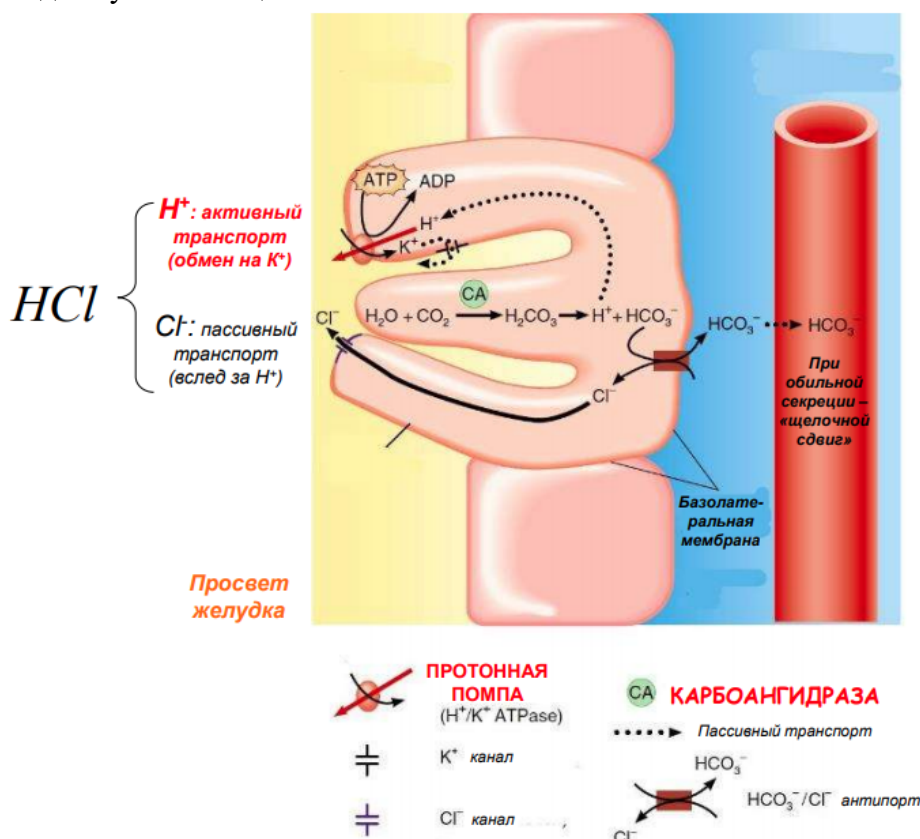


Рис. 9.1 Образование соляной кислоты

Гистамин усиливает секрецию HCl париетальными клетками, гистамин выделяется энтерохромаффинными клетками. В свою очередь эти клетки сами чувствительны к гастрину, который усиливает их секрецию и выделяется G клетками. Тормозит выделение HCl соматостатин, выделяющийся D клетками. Помимо этого, существуют сторонние влияния на работу этих клеток:

- Продукты расщепления белков увеличивают секреторную активность G клеток
- ацетилхолин увеличивает секреторную активность G клеток и энтерохромаффинных клеток
- норадреналин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид увеличивают секреторную активность D клеток

Фазы желудочной секреции:

1. **Цефалическая** (вклад 20%) - запускается запахом, видом и вкусом пищи, недостатком глюкозы в крови (голод) с участием коры и пищевых центров (гипоталамус и миндалина); стимулируется блуждающим нервом
2. **Желудочная** (вклад 70%) - запускается растяжением стенки желудка: рефлексы с участием парасимпатической НС и метасимпатической НС; химическая стимуляция продуктами расщепления белка → секреция гастрин
3. **Кишечная** - запускается перемещением пищи в 12-п. кишку (+ стимуляция секреции гастрин аминокислотами крови). Сигналы от кишечника также могут быть тормозными (если поступает излишне много пищи): холецистокинин, гастроингибирующий пептид.

В регуляции моторики ЖКТ существует градиент влияния нервного и гуморального механизмов – от «входа» в ЖКТ к «выходу» преобладание нервного механизма сменяется на преобладание гуморального.

12-перстная кишка, печень, поджелудочная железа

12-перстная кишка – это первый отдел тонкого кишечника, ее длина составляет условно 12 пальцев. В нее впадают протоки печени и поджелудочной железы, которые перед самым входом сливаются в один проток. Просвет этого отверстия регулирует сфинктер Одди.

Клетки печени (гепатоциты) продуцируют и секретируют желчь. Желчь состоит из солей желчных кислот и лецитина (эта смесь является детергентом, способствующим образованию эмульсии липидов), желчных пигментов (продукты распада гемоглобина, в основном билирубин) и холестерина. Как правило, желчь депонируется и концентрируется в желчном пузыре, и высвобождается при его сокращении. Существует разделение на печеночную и пузырную желчь (пузырная желчь является созревшей, из нее уже абсорбирована вода, компоненты концентрированы). При изменении диеты в желчном пузыре могут образовываться желчные камни, удаляются они хирургически.

Поджелудочная железа

Поджелудочная кислота выделяет комплекс ферментов, действующих на все компоненты пищи:

- Углеводы: альфа-амилаза
- Жиры: липаза
- Белки: трипсиноген (эндопептидаза), химотрипсиноген (эндопептидаза), проэкзопептидазы (экзопептидаза)
- Нуклеиновые кислоты: нуклеазы

Все эти ферменты работают в слабощелочной среде. И, чтобы нейтрализовать соляную кислоту, поступающую из желудка, поджелудочная железа выделяет сок, богатый бикарбонат анионами.

Для активации трипсиногена требуется энтерокиназа, выделяющаяся клетками стенки кишки. Трипсиноген превращается в трипсин (активирует в свою очередь еще больше трипсиногена), активирует химотрипсиноген, проэкзопептидазы.

Фаза	Стимуляторы	Регуляторные пути	% ВКЛАД
Цефалическая	Вид и запах пищи Вкус пищи Жевание	Вагусные пути	25%
Желудочная	Растяжение Гастрин	Вагусные пути	10-20%
Кишечная	Снижение pH Аминокислоты Жирные кислоты	<u>ГОРМОНЫ:</u> Секретин Холецистокинин Рефлексы энтеральной НС	50-80%

Таблица 9.1 Фазы панкреатической секреции

Гормон секретин выделяется 12-перстной кишкой и стимулирует секрецию поджелудочной железы, а точнее секрецию воды и HCO_3^- . Стимулом выделения секретина является закисление внутреннего содержимого кишки. Жирные кислоты и олигопептиды вызывают секрецию стенками кишки холецистокинина. В свою очередь, холецистокинин стимулирует выработку поджелудочной железой ферментов пищеварения (также холецистокинин стимулирует выброс желчи из желчного пузыря, подавляет аппетит и тормозит чувство голода).

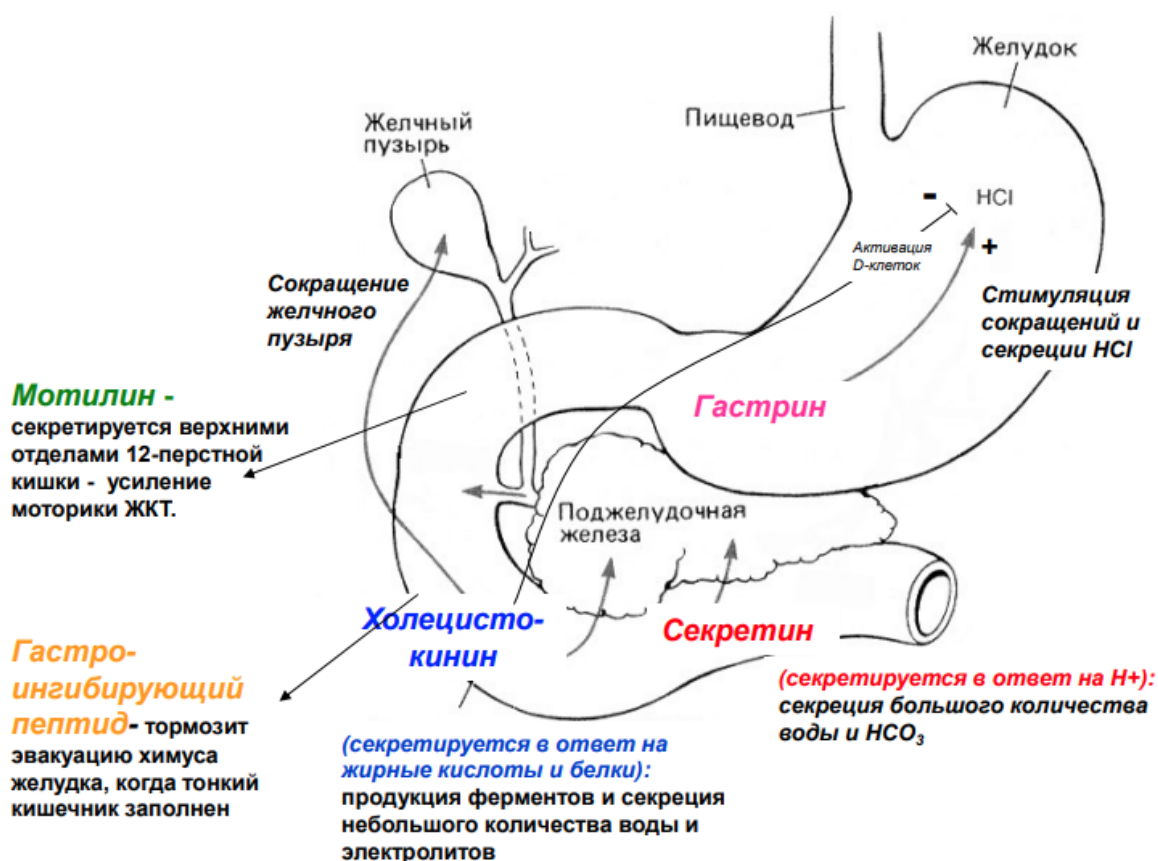


Рисунок 9.2 Гормоны ЖКТ

Строение слизистой оболочки тонкого кишечника

Процессы пищеварения можно разделить на два типа: полостное (как в желудке) и пристеночное (как в кишечнике). Строение кишечника обеспечивает многократное увеличение поверхности, пригодной для пищеварения. Три уровня организации кишечника этому способствуют:

1. Слизистая оболочка имеет складчатое строение
2. Ворсинки – покрыты однослойным постоянно обновляющимся эпителием (в углублениях ворсинок – Либеркюновых криптах – содержатся стволовые клетки). Внутри ворсинки заходят кровеносные и лимфатические сосуды
3. Поверхность клеток образована микроворсинками, покрыта гликокаликсом с ферментами

Пристеночное пищеварение

Клеточная мембрана покрыта гликокаликсом с закрепленными в нем ферментами. На мембране ворсинки есть белки переносчики продуктов пищеварения. Например, олигопептидная цепочка попадает на гликокаликс, по мере ее продвижения сквозь него происходит расщепление пептидной цепочки ферментами, на мембрану попадают свободные аминокислоты или, реже, короткие олигопептиды, которые

переносятся внутрь клетки через мембрану. Пристеночное пищеварение обеспечивает сопряжение процессов расщепления субстратов и процессов всасывания.

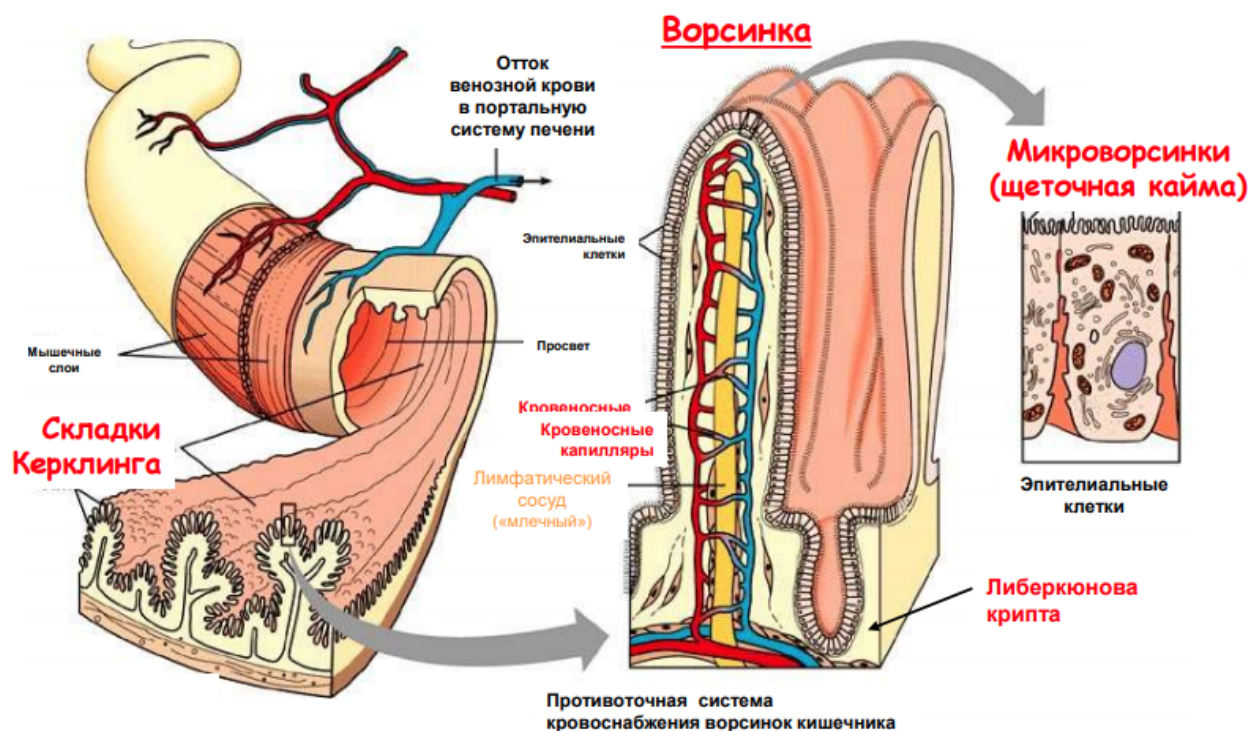


Рисунок 9.3 Строение слизистой оболочки тонкого кишечника

На базолатеральной поверхности клеток ворсинок присутствует Na/K насос, создающий градиент для работы вторично активного транспорта. Белки переносчики используют градиент натрия для переноса аминокислот и моносахаридов через мембрану в клетку, а затем в кровеносные сосуды. Всасывание продуктов расщепления жиров происходит в виде мицелл (липидная капля, покрытая желчными кислотами). Содержимое мицеллы попадает в клетку, желчные кислоты остаются снаружи; в клетке происходит ресинтез жиров в гладком ЭПР. Образованные липиды транспортируются в виде липопротеидов – хиломикрон. Хиломикроны попадают в лимфатические сосуды. Дальнейший транспорт жиров показан на рисунке 9.4.

Продукты пищеварения белков, жиров и углеводов всасываются в основном в тонком кишечнике (наибольшее всасывание в проксимальной части, далее уменьшение всасывания). Также в самой проксимальной части кишечника всасываются ионы железа, витамины, ионы кальция всасываются на протяжении большей части тонкого кишечника. В печени синтезируется каждый день менее 1г желчи. Откуда берется вся остальная желчь (~12-37г)? Существует энтерогепатический цикл – желчные кислоты, попадающие в кишечник с желчью, реабсорбируются (около 95%). Лишь менее 1г желчных кислот выводится из организма с калом и мочой.

Водный баланс ЖКТ

В сутки человеком потребляется около 1-2л воды. Со слюной в ЖКТ выделяется примерно 1 л воды в день, с желудочным соком выделяется 2л, с желчью – 0,7л, в соке поджелудочной железы – 1.2л, с кишечным соком – 2л. В тонком кишечнике всасывается наибольшая часть воды – 92%, в толстом кишечнике – 6-7%.

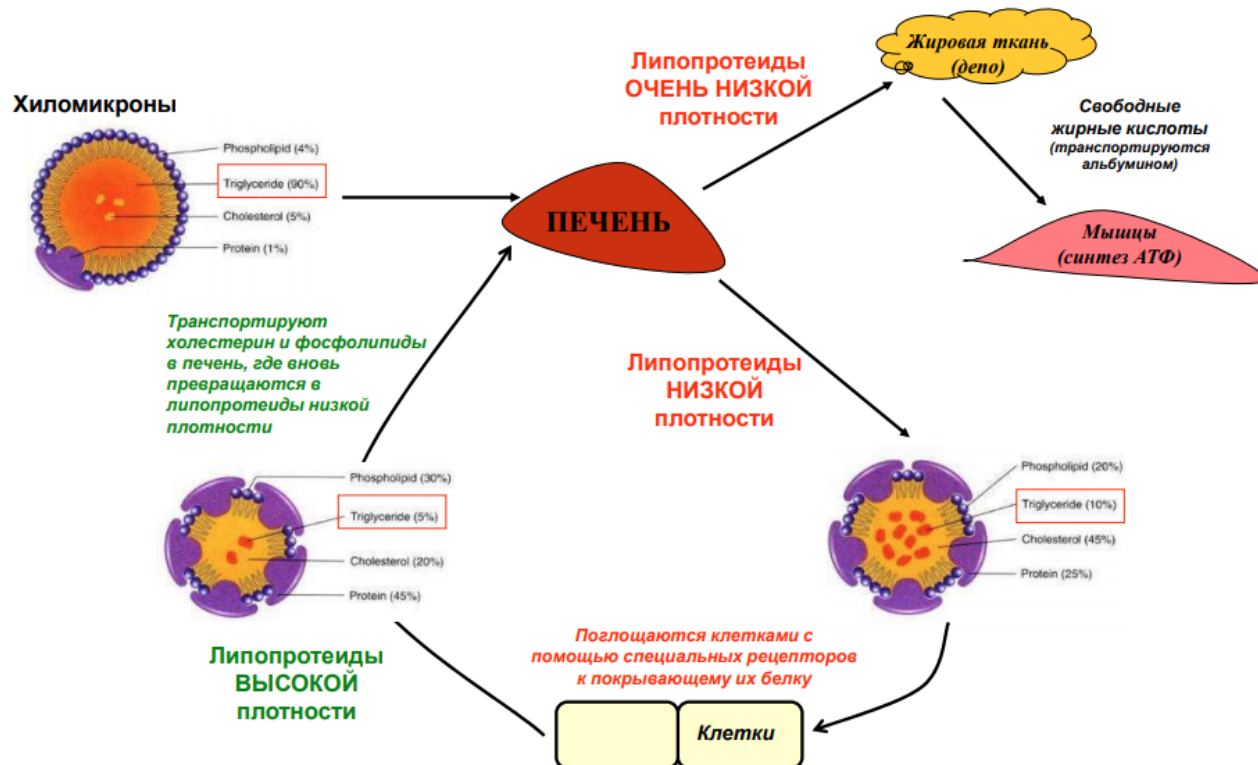


Рисунок 9.4 Транспорт липидов в организме

Строение толстого кишечника

Вдоль толстого кишечника проходят мышечные полосы, за счет которых образуется поперечная складчатость кишки. В толстом кишечнике происходит всасывание некоторого количества воды, а также происходит всасывание ионов. На базолатеральной стороне клеток эпителия находится Na/K АТФаза, а на апикальной – большое количество ионных переносчиков, использующих энергию натриевого градиента для переноса ионов. Функционирование этих клеток регулируется альдостероном.

Для нормального функционирования кишечника необходима определенная микрофлора: кишечные бактерии синтезируют витамины, такие как К (необходим для свертывания крови), В12, тиамин (В1), рибофлавин (В2), различные газы – CO₂, H₂S, CH₄. Считается, что неправильное функционирование кишечника из-за нарушений микрофлоры может приводить к развитию различных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона. Если в кишечнике начинается воспаление, то происходит активация иммунных клеток, выброс воспалительных медиаторов, которые могут переноситься в головной мозг и вызывать окислительный стресс в его клетках, тем самым вызывая

воспаление и нарушения работы дофаминергических нейронов головного мозга. Также при поражении энтеральной нервной системы кишечника в ее клетках скапливается белок альфа-синуклеин и образует бельковые тельца, которые также обнаруживают в клетках мозга при болезни Паркинсона; для этого белка была показана трансинаптическая передача, как и для прионов и некоторых вирусов. Было показано, что расстройства пищеварения проявляются у больных Паркинсоном гораздо раньше, чем проявляются все основные симптомы этой болезни. Таким образом можно обнаружить развитие болезни еще до того момента, как она перейдет на стадию неизлечимой.

Регуляция аппетита

Центр регуляции аппетита находится в гипоталамусе (см. рисунок 9.5) – аркуатное ядро гипоталамуса (условно разделяется на центр голода и центр насыщения). Универсальным регулятором нейронов этих центров является глюкоза, и определенную роль играют жирные кислоты. В центре голода нейроны активируются при снижении концентрации глюкозы в крови и стимулируют потребление пищи и потребность ее поиска в других областях головного мозга. В центре насыщения нейроны активируются при повышении глюкозы и снижают потребность в пище.

Как клетки могут реагировать на содержание глюкозы, хорошо описано на примере бета клеток поджелудочной железы (при поступлении большого количества глюкозы в клетку образуется много АТФ, это способствует закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, происходит деполяризация и вход кальция в клетку, инсулин секретируется наружу). АТФ-зависимые калиевые каналы являются важным механизмом чувствительности к глюкозе.

Стенки «голодного» желудка выделяют грелин, который увеличивает активность нейронов центра голода. При растяжении желудка активируются рецепторы растяжения желудка, стимулирующие центр насыщения (сигнал идет по блуждающему нерву). Инсулин выбрасывается в ответ на повышение глюкозы, активирует центр голода. Жировая ткань вырабатывает лептин, который тормозит центр голода и стимулирует центр насыщения.

При снижении глюкозы в крови и появлении голода активируется пищевое поведение, активируется симпатoadреналовая система, происходит выброс либеринов, стимулирующих секрецию АКТГ и СТГ, секретируется глюкагон, снижается секреция инсулина (все это ведет к активации процессов гликогенолиза, липолиза и глюконеогенеза), что в итоге приводит к нормализации уровня глюкозы в крови.

При голодании быстрее всего используются запасы углеводов, медленнее используются жиры и белки. Масса тела и жировых отложений влияет на многие показатели здоровья человека, и для измерения используется, например, показатель индекса массы тела (масса тела (кг)/ рост (м²)).

Лекция 10. Дыхание

Этапы дыхания, строение дыхательной системы, дыхательные объемы

Говоря о дыхании, люди обычно имеют в виду первую его часть – вдох и выдох (внешнее дыхание). На самом деле, в этот процесс также включены другие этапы. Существуют следующие этапы дыхания:

- Внешнее (поступление в альвеолы)
- Диффузия в кровь
- Перенос кровью
- Диффузия в ткани
- Клеточное дыхание

Органы дыхательной системы: глотка, гортань, трахея, бронхи, бронхиолы (крупные и мелкие), альвеолы. К последним подходят капилляры малого круга кровообращения, и параллельно с ними лежат лимфатические протоки, которые играют здесь очень важную роль. В глотке происходит перекрест пищеварительного и дыхательного трактов. При дыхании язык отъезжает назад и закрывает дыхательные пути, не позволяя пище попасть в них.

Потребление кислорода организмом очень варьирует: при спокойном дыхании мы потребляем всего 200-300 мл кислорода в минуту. При активной физической нагрузке потребляемый объем возрастает до 1000-3000 мл. Поэтому дыхательная система имеет большой резерв по обмену газов, а также имеет возможность тонко и быстро регулировать и дыхание, и поток крови в зависимости от потребностей. Поэтому необходимо множество регуляторных контуров, которые будут этим заниматься.

У взрослого мужчины в сидячем положении дыхательный объем составляет 700-800 мл. У спортсменов данный объем может быть гораздо больше. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) у мужчин составляет около 4-4,5 л у мужчин и 3-3,5 л у женщин. Это максимальный объем воздуха, который может выдохнуть человек после максимального вдоха. В легких даже после максимального выдоха всегда остается остаточный объем воздуха, который составляет около 1,5 л. Также из дыхательных величин выделяют резервный объем вдоха и выдоха, которые интересны в комплексе. На рис. 10.1 мы видим, что дыхательный объем находится ближе к нижней трети объема легкого, то есть мы имеем гораздо больший резерв по вдоху, чем по выдоху. Это отражает нормальный баланс между силой, которая пытается «сморщить» легкие и силами, которые этому сопротивляются. Если какая-либо из сил нарушается, например, если нет сурфактанта или если плохо работают мышцы, то данное соотношение смещается.

В спокойном состоянии дыхание можно задержать на несколько минут, при активной работе или повышенном мышечном тонусе – максимум на 1 минуту. Нырятьщики учатся не только регулировать рефлекс вдоха, но и снижать тонус мышц при нырянии для сокращения расхода кислорода. Это тренируется даже в большей степени, чем жизненная емкость легких.

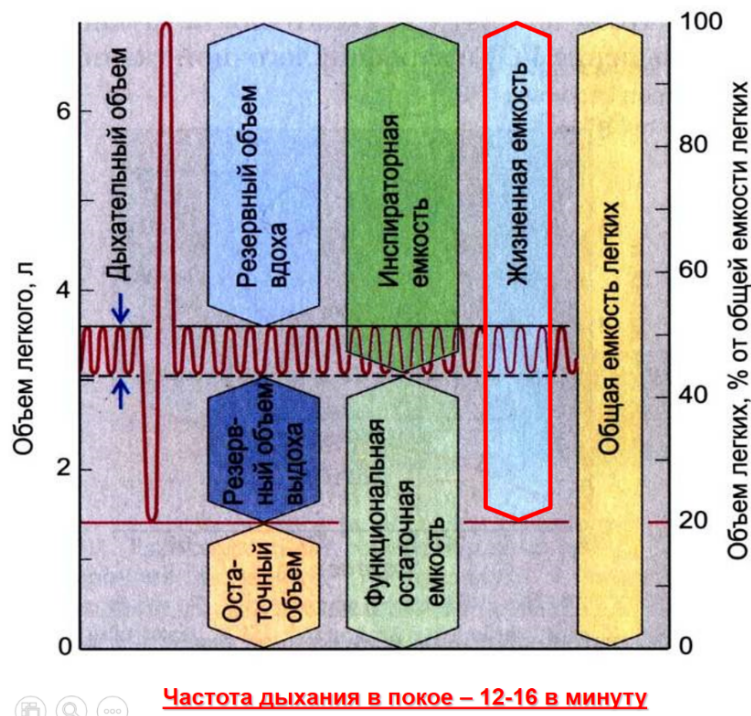


Рисунок 10.1 Легочные объемы

Если считать от трахеи, у нас всего 22-23 ветвления дыхательных путей. Примерно с 20-21 ветвления начинается газообмен. Однако, в основном, газообмен происходит в конечных альвеолярных мешочках, к которым подходит множество сосудов. При самом глубоком вдохе струи воздуха могут заходить примерно до 17го уровня ветвления. В дальнейшие ветвления воздух проходит только с помощью диффузии. Проводящие веточки защищают нас от пыли и инфекции, содержащейся в воздухе, поскольку они выстланы мерцательным эпителием, ворсинки которого гонят слизь вверх. Воздух при этом не только увлажняется и согревается, но и очищается.

Гортань покрыта хрящами: сначала идут сплошные хрящи, в этом месте гортань не может менять свой диаметр; далее хрящи располагаются на дыхательных путях в виде бляшек. Под хрящами-бляшками находятся гладкомышечные клетки, которые могут сдвигать их, меняя величину просвета бронхов. На терминальных бронхиолах и альвеолярных ходах мышечных клеток не остается: есть только эндотелий и базальная мембрана.

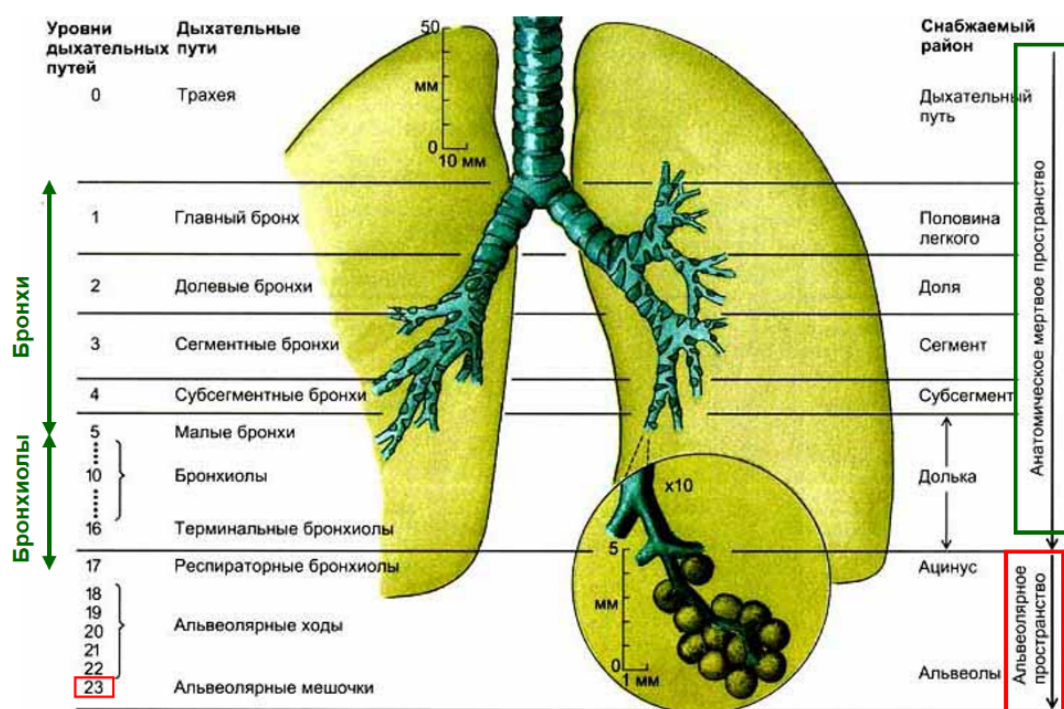


Рисунок 10.2 Ветвление дыхательных путей

Дыхательные движения

Межреберные мышцы и диафрагма относятся к поперечно-полосатым. Эти мышцы управляются мотонейронами грудных отделов спинного мозга. Мы можем произвольно управлять данными дыхательными мышцами. Один из способов управления движениями данных скелетных мышц и слежения за их длиной – мышечные веретена – слабо дифференцированные мышечные клетки, которые обмотаны механорецептивными отростками сенсорных нейронов. Именно они могут измерять длину мышц, в результате чего может быть запущена работа гамма-петли. При растяжении мышцы будут стремиться вернуть свою исходную длину, в результате чего будет оказано противодействие тому воздействию, которое вызвало увеличение их длины. В частности, если при вдохе мы будем растягивать мышцы грудной клетки, то они будут препятствовать этому, в результате чего будут стимулироваться дыхательные движения. Это один из механизмов, который позволяет «оживить» захлебнувшихся людей.

У диафрагмы мышцы расположены по краям, а в центре находится связка. Если ее краевые мышцы напрягутся, то она уплощается. В результате, внутри легких происходит разрежение воздуха, происходит падение давления, в результате чего через дыхательные пути в них начинает поступать воздух из внешней среды. То же самое происходит и при напряжении наружных межреберных мышц. Они лежат так, что каждая мышца крепится чуть дальше от позвоночника к нижнему ребру и чуть ближе к позвоночнику к верхнему ребру. При сокращении нижнее ребро будет подтягиваться к

верхнему, в результате чего грудная клетка будет подниматься вверх. Полуподвижная связка (сухожилие) позволяет ребрам ходить вверх-вниз под небольшим углом.

Чтобы движение было легким, и чтобы альвеолы лучше расправлялись, у легкие имеют два листка: наружный, к которому крепятся мышцы и внутренний, который обнимает альвеолярные мешочки. Между ними находится плевральная полость, в которой расположена прослойка жидкости (менее 1 мм). При прорыве плевральной полости, например, в результате механической травмы, происходит *пневмоторакс* – спадание легкого в результате исчезновения отрицательного давления между листками легких. В норме внутренний листок прижимается к внешнему за счет того, что в плевральной полости давление всегда отрицательное. В норме необходимо, чтобы два листка терлись друг об друга для того, чтобы легкие могли перемещаться при вдохе и выдохе.

Выдох обычно происходит пассивно. При расслаблении дыхательных мышц за счет эластической тяги легких, которая пытается сморщить легкие, их объем уменьшается, воздух выходит. Глубокий выдох происходит за счет подключения дополнительных мышц: внутренних межреберных (подключаются первыми), неспецифических (мышцы пояса верхних конечностей, живота).

Управление дыханием

У нас есть группа инспираторных нейронов пре-Бецингерова комплекса. Это автоматически работающие нейроны (с нейрогенной автоматией), которые задают дыхательный ритм. После возбуждения центра через синапсы идет передача сигнала на исполнительные мотонейроны. К диафрагме идут сигналы из шейного отдела, а к межреберным мышцам – из грудного.

Центр автоматии имеет не до конца выясненный механизм происхождения. Существует идея о том, что есть просто автоматически работающие клетки, аналогичные водителю сердечного ритма. Также есть идея о том, что клетки пре-Бецингерова комплекса реципрокно тормозят друг друга. При этом, когда происходит торможение одних клеток, то они не могут тормозить соседние, в результате чего они возбуждаются (механизм сетевого торможения). Третий возможный механизм работы, который на данный момент считается наиболее доказанным и поддерживаемым – это сетевой синаптический выброс глутамата. Нейроны выделяют глутамат друг на друга, в результате чего они спонтанно возбуждаются, а далее – работают как пейсмекеры, довозбуждая окружающих участников. Похоже, что нейроны имеют спонтанную волновую активность, которая усиливается фоновым выбросом глутамата. Возможно, что после выброса глутамата действуют тормозные механизмы, которые прекращают его выброс. Над центром вдоха также лежат экспираторные нейроны, которые при необходимости ускоряют вдох, а также тормозят нейроны вдоха.

Когда пре-Бецингеров центр затихает, происходит расслабление дыхательных мышц и выдох. Однако, такое дыхание совершенно неадекватно потребностям

организма. Поэтому дорсальнее будет лежать центр выдоха.

В варолиевом мосту лежат центры следующего этапа регуляции дыхания. Здесь лежит апнейстический центр. Если сделать разрез в мозге выше его уровня, то вдохи будут редкими. Выше лежит пневмотаксический центр. Если сделать разрез выше него, то будут редкие выдохи. Если провести разрез выше этих двух центров, то дыхание будет нормальным. Если разрез провести ниже уровня, на котором лежит центр вдоха, то дыхание остановится. Таким образом, апнейстический и пневмотаксический центры регулируют глубину вдоха и силу выдоха относительно других потребностей и условий (кровообращение, давление, степень растянутости легких). Выше над ними лежит центр гипоталамуса, который связан с термо-, глюкодатчиками и с эмоциями. Он регулирует два нижележащих центра относительно текущего или планируемого метаболизма.

Еще выше лежит кора, которая имеет непосредственное воздействие на мотонейроны. Кортикальная деятельность возможна до тех пор, пока рецепторы моста не скажут о том, что у нас либо мало кислорода, либо много углекислого газа. В этом случае они перехватывают контроль над исполнительными нейронами, и мы делаем промежуточный вдох или выдох для того, чтобы выровнять концентрации. С помощью коры мы можем произвольно задерживать дыхание до тех пор, пока концентрация углекислого газа не повысится до порогового уровня, после чего произойдет рефлекторный вдох. Таким образом, кора имеет ограниченные возможности контроля дыхания.

К дыхательным центрам идет довольно много сенсорных нейронов от разных рефлекторных рецепторных зон. В первую очередь это хемочувствительные нейроны, которые меряют содержание углекислого газа в крови. Они имеют прямое воздействие на дыхательные центры (центр выдоха и центр вдоха). Таким образом, основной и самый мощный фактор стимуляции дыхательного центра – это избыток углекислого газа, который как запускает рефлекторный вдох, так и замедляет время наступления следующего выдоха, делая дыхание более глубоким. Если срабатывают рецепторы кислорода при его нехватке, которые есть как в ЦНС, так и в каротидном синусе, то сигнал будет идти, в первую очередь, к центру вдоха, который будет работать с большей интенсивностью, в результате чего дыхательный ритм будет выше. Пожилые люди или люди, имеющие проблемы с легкими, при физической нагрузке демонстрируют *пулепнойе* – отдышку, которая проявляется в виде коротких частых вздохов. Такое дыхание говорит о том, что наблюдается не избыток углекислого газа, а недостаток кислорода.

Легочные механорецепторы также регулируют дыхательные центры. Они могут сидеть на стенках бронхов, на стенках сосудов, на мышцах (проприорецепторы диафрагмы и межреберных мышц). Мы можем мерить широкий набор параметров, которые будут влиять на дыхательные центры.

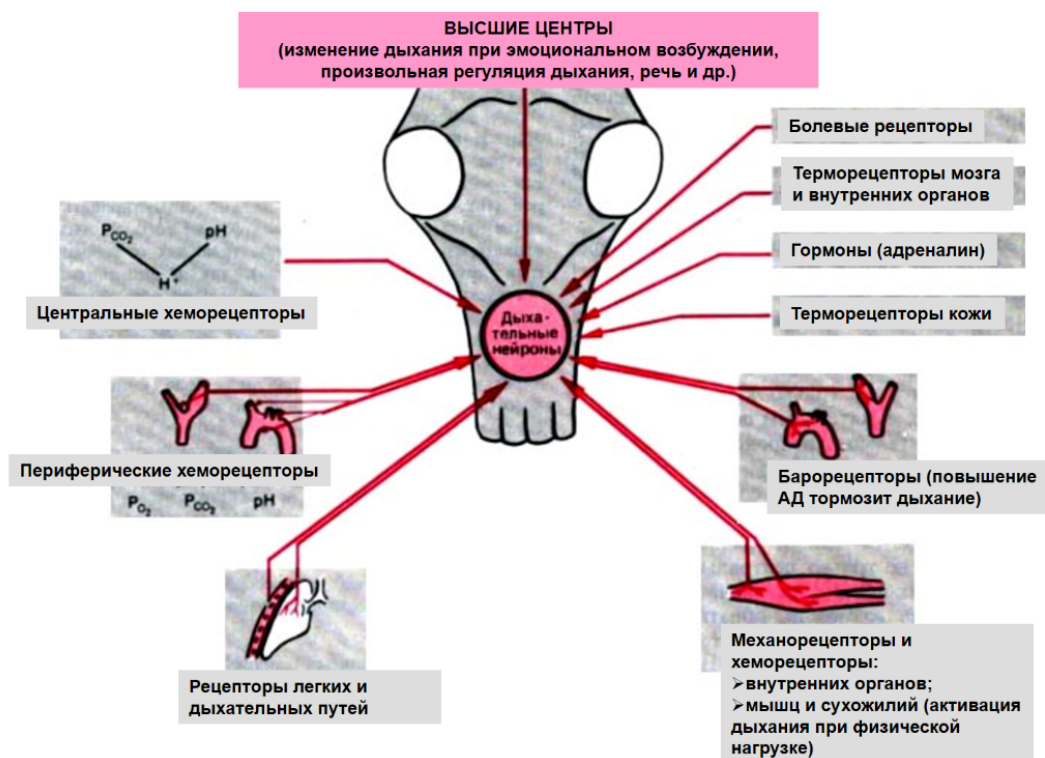


Рисунок 10.3 Регуляция дыхательных нейронов

На рис. 10.3 показаны основные рефлексы, которые, в первую очередь, действуют через механорецепторы. Они действуют быстро, что необходимо, например, для быстрого прерывания дыхательного акта. В такой регуляции, в первую очередь, участвуют три вида механорецепторов:

1. Рецепторы гладких мышц стенок бронхов

Данные рецепторы отвечают за рефлекс Геринг-Брейера, который заключается в том, что при растяжении гладких мышц стенок бронхов вдох прерывается, и происходит выдох. При искусственном дыхании запускается выдох именно при помощи данного рефлекса. Также помогают проприорецептивные механизмы с мышечных веретен скелетных мышц.

2. Прикапиллярные механорецепторы

Данные рецепторы находятся на стенках сосудов. Если они растягиваются, это означает, что жидкость давит на сосуды и альвеолы. Это происходит при отеке легких, воспалении, тяжелом гриппе и запускает активацию дыхательного центра и полипноное – частое поверхностное дыхание.

3. Рецепторы альвеол

Если данные рецепторы растягиваются, это означает попадание инородных веществ в альвеолы, в результате чего запускается кашель – резкий быстрый выдох при спазме гортани. Центр данного рефлекса лежит в продолговатом мозге.

Помимо механорецепторов, работа дыхательных нейронов управляется проприорецепторами мышц, о которых речь шла ранее, а также баро- и хеморецепторами сосудов, о которых говорилось в лекции о сосудах (рецепторы каротидного синуса, дуги аорты, продолговатого мозга).

Рецепторы каротидного синуса содержат клетки I типа, которые измеряют рН. При закислении калиевые каналы в них отключаются, ток течет через спонтанно открытые кальциевые каналы, в результате чего возникает плавная волна деполяризации, в качестве медиатора начинает выделяться дофамин, и команда через IX нерв поступает в продолговатый мозг, причем не только в сердечно-сосудистый, но и в дыхательный центр, который лежит рядом. Здесь же может измеряться и падение парциального давления кислорода. Углекислый газ может практически неограниченно растворяться в воде. Помимо этого, он может превращаться в слабую угольную кислоту, закисляя протонами кровь. Кислород же практически нерастворим в воде. Поэтому его измерение – довольно сложная задача, поскольку только сильное падение парциального давления кислорода может быть детектировано. Поэтому кислородные рецепторы срабатывают только в крайних случаях.

Строение бронхов и регуляция их просвета

Основные участники регуляции на уровне бронхиального дерева – это тонкие бронхи и бронхиолы (примерно пятое ветвление), поскольку на этом уровне они недостаточно сильно разветвлены (имеют не очень большую суммарную площадь сечения), но уже достаточно тонкие. Именно эти бронхи имеют максимальное сопротивление. В этом месте имеется только частичное покрытие бронхов хрящами, под которыми находятся мышечные клетки. Скорость потока через трубку регулируется, в первую очередь, ее диаметром (по закону Хагеля-Пуазейля).

СНС расширяет просвет легких, расслабляя гладкомышечные клетки. Логика в том, что, если мы бежим, то необходимо пускать больше воздуха в легкие в связи с возросшей потребностью организма в кислороде. Винтолин – агонист бета-2-адренорецепторов, который помогает бороться с астмой, при которой может происходить отек, спазм бронхов. Сюда же можно добавить лекарства, которые действуют внутриклеточно: они могут действовать на G-белки или на аденилатциклазу, которая будет влиять на внутриклеточные каскады, которые вызывают сужение гладких мышц (теофиллин). Также мы можем блокировать сужение бронхов, которое осуществляется M1-холинорецепторами ПНС (атропин).

Большую роль в сужении просвета бронхов играют факторы воспаления. Тучные клетки, которых много в области дыхательных путей, выделяют гистамин, тромбоксан, простагландины, брадикинины и другие цитокины. Эти вещества и вызывают сужение бронхов. Также это может провоцировать повышенное выделение слизи в просвет бронхов.

Еще один механизм – сужение бронхиол при снижении парциального давления

углекислого газа. Кровь не только потребляет кислород, но и приносит углекислый газ. Если кровь, которая идет к определенному участку легких, не приносит углекислый газ, то излишняя вентиляция в этом месте не нужна. В этом случае происходит локальное перераспределение поступающего воздуха к тем местам, где выше концентрация углекислого газа. Данный механизм хорошо работает в той ситуации, когда мы меняем положение тела со стоячего на лежачее. В стоячем положении кровь идет по нижним веточкам легких, а в лежачем – идет более равномерное распределение, в результате чего раскрываются бронхи не только нижних, но и вышележащих отделов легких.

Патологии дыхания

Чтобы понять, насколько хорошо работают легкие, проводят *пробу Тиффно*, которая измеряет обструктивные нарушения легких. При этом человек делает максимально глубокий вдох, а затем – максимально быстрый выдох. Если 75-85% набранного в легкие воздуха он смог выдохнуть за 1 секунду, это считается нормой. Если же происходит спазм дыхательных путей, то выдох растягивается во времени. По форме кривой, показанной на рис. 10.4 можно определить, какая часть путей спазмирована. Если скорость выдоха падает в самом начале, это означает, что пережаты мелкие бронхиолы или преальвеолярные ходы. Если же растянута конечная часть кривой, то спазмированы верхние дыхательные пути. Курение приводит к тому, что сурфактант нейтрализуется смолами, вызывает сморщивание альвеол и уменьшение ЖЕЛ, причем уменьшается именно резервный объем вдоха.

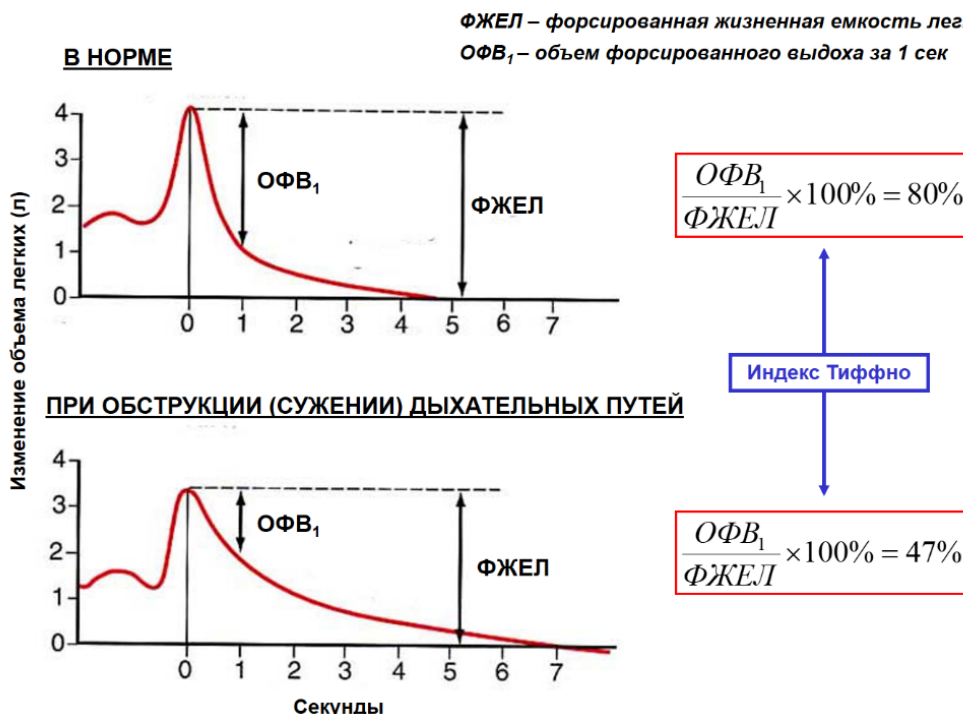


Рисунок 10.4 Проба Тиффно

Существует характерные патологические типы дыхания. К ним относится дыхание Чейна-Стокса, которое характеризуется частыми и быстрыми движениями, между которыми длинные паузы. У некоторых людей, у которых плохо работают рецепторы углекислого газа, такое дыхание появляется даже во сне. Также такое дыхание может появляться в горах, где уменьшено парциальное давление как кислорода, так и углекислого газа. Из-за отсутствия углекислого газа вдох не происходит. В определенный момент, когда кислорода становится мало, мы наблюдаем одышку и полипноное, за счет чего вымывается углекислый газ, а кислород восстанавливается, в результате чего дыхание замирает.

Дыхание Биота отличается редкими вдохами-выдохами. Оно может появляться при нарушении внутричерепного давления, например, при тяжелой мигрени. Оно связано с нарушением рецепторов продолговатого мозга.

При закислении крови наблюдается дыхание Куссмауля. Оно постоянное, глубокое и достаточно редкое. К нему может привести отравление или дефицит эритроцитов, который препятствует вымыванию углекислого газа из крови.

Гаспинг – это крайне патологический паттерн дыхания, свидетельствующий о необходимости срочной реанимации и говорящий о том, что дыхание в скором времени может прекратиться. Данный тип дыхания характеризуется короткими редкими и резкими вздохами.

Регуляция сосудов легких

Давление в малом круге кровообращения очень низкое. На выходе из желудочков оно составляет около 20-30 мм рт. ст. Когда оно доходит до капилляров, то падает до 8 мм рт. ст. Из-за этого влияние вегетативных нервных факторов достаточно невелико. Кроме того, в самих легких очень мало крови (всего 200-250 мл на огромную площадь). Необходима тонкая локальная регуляция кровотока.

В сосудах легких работают обычные механорецепторы гладких мышц. При увеличении давления в каком-либо из сосудов за счет катионных механочувствительных стрейч-каналов сосуды увеличивают свой тонус. Этот местный механизм необходим для избежания разрыва сосудов.

В основном, регуляция тонуса сосудов происходит за счет гипоксической вазоконстрикции. Дефицит кислорода уменьшает калиевый ток, при этом усиливается кальциевый ток, и сокращаются гладкие мышцы. Таким образом, туда, где мало кислорода, не идет кровоток. Отделы легких, в которых течет тяжелая кровь, имеют хороший газообмен и расслабленные сосуды.

Механический фактор состоит в том, что давление в сосудах нижней части легких больше, чем давление в альвеолах, поэтому происходит расширение сосудов. В верхней части же давление сосудов меньше, чем в альвеолах, в связи с чем альвеолы давят на капилляры, в результате чего кровь туда идет очень плохо. Если нам нужно увеличить газообмен у человека, то необходимо перевести его в лежачее положение, чтобы кровь потекла не только по нижним, но и по верхним частям легких. Таким образом, верхняя

часть легких также будет включена в газообмен.

В легких баланс гидростатического и онкотического давления перекошен в другую сторону по отношению к таковому для сосудов большого круга кровообращения. Гидростатическое давление в капиллярах легких составляет 8 мм рт. ст., а онкотическое давление плазмы – 25 мм рт. ст. Таким образом, засасывающая сила жидкости в 3 раза больше, чем выдавливающая. Вся попавшая в легкие жидкость будет засасываться в капилляры и выноситься в венозную часть. Кроме того, в легких присутствует большое количество лимфатических сосудов, которые также будут откачивать жидкость из легких. Все это очень важно для избежания отека легкого и обеспечения нормального газообмена.

Альвеолы

Альвеолы имеют очень большую площадь – до 100 м². Они представляют из себя маленькие тонкостенные капсулы. Общее число альвеол – около 300. Мы никак не можем менять их диаметр, поскольку они лишены мышечной стенки, соединительнотканной оболочки. Они имеют базальную мембрану, которая, однако, сама по себе не может удержать альвеолу в надутом состоянии. Отрицательного давления в плевральной полости не было бы достаточно, если бы не было сурфактанта.

Когда мы вдыхаем, воздух из окружающего пространства смешивается с уже запасенным воздухом в легких. При вдохе-выдохе происходит примерно 10%-е обновление смешанного воздуха, который находится у нас в легких. Если нужно продышаться перед нырянием, нужно сделать 5-6 глубоких вдохов для обновления альвеолярного пространства.

Схлопыванию альвеол мешают клетки типа II по Гольджи, которые синтезируют сурфактант, состоящий, в первую очередь, из фосфатидилхолина. Его гидрофобные хвосты обращены в просвет альвеол, противодействуя поверхностному натяжению. Слой сурфактанта постоянно обновляется за счет альвеолярных макрофагов. Он снижает поверхностное натяжение в 5-7 раз.

Альвеолярные пузырьки имеют разный размер. Сила поверхностного натяжения больше у маленьких пузырьков, поскольку она определяется следующей формулой:

$$T = P2r$$

P – давление в пузырьке, r – радиус пузырька

Таким образом, если пузырьки соединены, то маленький должен схлопнуться, а большой – растянуться, в результате чего легкие рано или поздно должны превратиться в одну большую капсулу. Чтобы этого не происходило, более мелкие альвеолы секретрируют больше сурфактанта, чем крупные, выравнивая уровень давления и препятствуя схлопыванию.

В просвет альвеол регулярно выползают моноциты, захватывают все, что уда попало и уходят обратно в кровоток. Если в альвеолы попадает смола и они не могут справиться с ее выведением с помощью слизи, то она накапливается в них и вызывает

активацию макрофагов. Сюда же приходят нейтрофилы из крови. Начинается выделение лейкоцитами факторов воспаления для того, чтобы уничтожить попавшие в организм инородные частицы. При таком воспалении диффузионное расстояние для газов резко увеличивается, поскольку утолщается интерстициальное пространство между альвеолами и капиллярами. Газообмен сильно нарушается, из-за чего начинают страдать реснитчатые клетки и клетки, секретирующие слизь. Даже если лейкоцитам удалось избавиться от частиц, какое-то время реснитчатые клетки работают плохо. Риск того, что в это место будут заваливаться новые частицы, всегда больше. Именно из-за долгих осложнений заболевания, связанные с воспалением легких, занимают второе место по смертности после сердечно-сосудистых заболеваний.

Ранее считалось, что легкие здорового человека стерильны. Оказалось, что есть альвеолярные уголки, в которых постоянно находятся бактерии. 70% из нас носят в себе туберкулезную палочку, которая никак не проявляет себя до тех пор, пока у нас не падает иммунитет. Известно, что бактерии из альвеол периодически выползают в кровь, где их быстро съедают. Такие вспышки нестерильности могут происходить до 1 раза в день. Возможно, что они регулируются организмом и являются нормальным механизмом для ознакомления и напоминания иммунной системе о том, с кем она может встретиться.

Транспорт углекислого газа и кислорода в тканях и легких

Парциальное давление кислорода в воздухе в норме – 21%. Он диффундирует через жидкость и с трудом добирается до эритроцита. Далее 99% кислорода транспортируется в связи с гемоглобином.

Работающие клетки выделяют углекислый газ. Он легко растворяется и диффундирует в жидкость, попадая в сосуд. 75% углекислого газа попадает в эритроцит и за счет фермента карбоангидразы превращается в H^+ и HCO_3^- (слабая угольная кислота). Антипортом с хлором бикарбонат выбрасывается в плазму крови и течет отдельно. Протоны также диффундируют в кровь. 20% углекислого газа транспортируется внутри эритроцита в виде CO_2 , связанным с гемоглобином. Всего 5% углекислого газа транспортируется в растворе.

Необходимо, чтобы гемоглобин хорошо связывался с кислородом в легких и также хорошо его отдавал в тканях. В мышцах у нас довольно много белка миоглобина, который имеет большее сродство к кислороду. Он начинает связывать кислород при меньшем парциальном давлении, поэтому он захватывает весь кислород, который отдает гемоглобин, увеличивая градиент концентрации по кислороду в мышцах. Таким образом, туда кислород устремляется при достаточно небольшом парциальном давлении в тканях.

Существует также термозависимость связывания гемоглобина и кислорода. При уменьшении температуры в легких связывание кислорода происходит гораздо лучше. То есть холодный гемоглобин легко захватывает кислород. В мышцах же температура обычно выше (до 40 градусов), поскольку часть энергии их работы уходит в тепло. При

такой температуре сродство гемоглобина к кислороду резко падает, эффективность передачи кислорода возрастает.

Также существуют эффекты Холдейна и Бора. Первый из них работает в легких. Он заключается в том, что как только кислород связывается с гемом, у последнего падает сродство к углекислому газу. В результате, в легких CO_2 выводится из организма. Эффект Бора заключается в том, что когда у нас происходит закисление крови, то сродство гемоглобина к кислороду падает. Именно этот эффект имеет в место в активно работающих органах, обеспечивая их насыщение кислородом.

Дифосфоглицерат – это продукт гликолиза, концентрация которого повышается в активно работающих клетках, которым не хватает кислорода для цикла Кребса. Он также снижает сродство гема к кислороду. На рис 10.5 мы видим, какие парциальные давления кислорода и углекислого газа наблюдаются во вдыхаемом воздухе, альвеолярной смеси газом, выдыхаемом воздухе, а также в крови (артериальной и венозной). При физической нагрузке газообмен по кислороду, как правило, не изменяется, поскольку примерно в первой трети пробега крови вокруг альвеолы газообмен уже заканчивается, а остальные 2/3 пути являются резервными. Углекислый газ же может не успеть обменяться при большой физической нагрузке, в связи с чем он может накапливаться в выходящей части легких. Изменения парциального давления CO_2 будет измеряться соответствующими рецепторами. Таким образом, по кислороду в легких существует большой запас по емкости, чем по углекислому газу. Кроме газов, в альвеолах содержится достаточно большой процент воды, гораздо больший, чем в атмосферном воздухе.

Данное соотношение парциальных давлений меняется при подъеме над уровнем моря (в самолете, в горах). При подъеме до 2-2,5 км над уровнем моря изменений практически нет, далее парциальное давление кислорода падает до 75 мм рт. ст., затем – до 45 мм рт. ст. (порог обратимых нарушений) на высоте 5000 м, затем – до 35 мм рт. ст. (порог необратимых нарушений) на высоте 7000 м. При дыхании таким воздухом идет необратимый отек легких, мозга. На такой высоте мало как кислорода, так и углекислого газа, поэтому происходит защелачивание крови, глубина дыхания уменьшается. Алкалоз также является одним из факторов увеличения отечности, изменения вывода жидкости почками. Отек мозга вызывает изменения поведенческих реакций (эйфория, страх, снижение концентрации внимания и др.).

Однако, при небольшом снижении парциального давления кислорода происходит резкое увеличение синтеза эритропоэтина почками. Это не только стимулирует производство эритроцитов в костном мозге, но и сильно увеличивает ангиогенез – рост сосудов, в первую очередь, в головном мозге и в легких. Таким образом, нахождение в горах на небольшой высоте – это хорошая профилактика инсульта и инфаркта.

При бытовой гипоксии увеличивается парциальное давление углекислого газа и уменьшается давление кислорода. При этом происходит рефлекторное расширение мозговых сосудов. За счет увеличения давления жидкость начинает выходить из

капилляров в межклеточное пространство, в результате чего начинается отек паутинной оболочки вокруг сосудов, который начинает давить на мозг и на твердую оболочку, в результате чего начинается головная боль. За счет отека сдавливаются вены, выносящие кровь от сосудов. Это еще больше увеличивает внутричерепное давление. Сейчас понятно, что в этом процессе большую роль играют глутаматергические нейроны коры, которые перетруждаются и на фоне гипоксии начинают выделять глутамат, который вызывает отек. Также в этом участвуют серотонинергические нейроны и серотонин из тучных клеток, который вызывает отек. Сейчас идет поиск прицельных блокаторов воспаления, а не борьбы с симптомами при помощи анальгетиков, которые не устраняют основную причину головной боли – ухудшение кровоснабжения мозга.

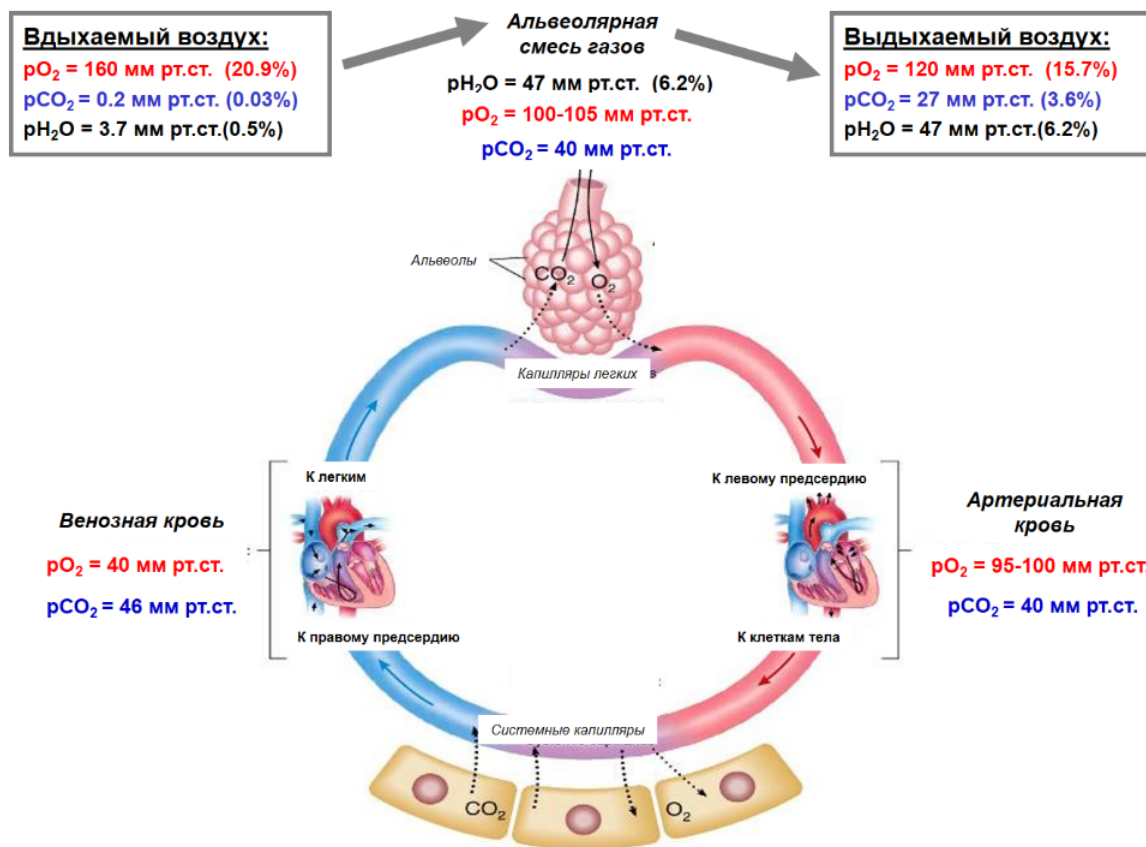


Рисунок 10.5 Газообмен в легких и тканях

Лекция 11. Кровь

Функции и состав крови

- Транспортная

Кровь переносит питательные вещества и продукты жизнедеятельности клеток, дыхательные газы (O_2 , CO_2), витамины, гормоны, ферменты и др.

- Терморегуляторная

Если бы не было эффективного и регулируемого кровотока в разные органы, то мы бы не смогли ни удерживать тепло в холодное время года, ни отдавать – в теплое. То есть кровь отвечает за перераспределение тепла в организме.

- Защитные

К данной функции относятся две компоненты: гемостаз (локальное быстрое свертывание крови) и иммунитет.

Кровь занимает достаточно небольшой объем среди жидкостей нашего организма – примерно 10% массы тела. При этом объем плазмы крови (часть, не содержащая форменных элементов) составляет 3-4 литра. Объем межклеточной жидкости – 10 л, внутриклеточной – 30 л. *Гематокрит* – доля объема крови, которую занимают форменные элементы. У мужчин он составляет 0,41 – 0,53, у женщин – 0,36 – 0,46.

Основные соли (электролиты), которые входят в состав крови – это натрий (3,28 г/л) и хлор (3,65 г/л). Это соответствует 0,09% раствору поваренной соли – физиологическому раствору, который вводят в организм при больших кровопотерях. Гораздо меньше в крови содержится калия, кальция и совсем мало магния (в основном, он распределен по клеткам). Из анионов в крови присутствует бикарбонат, который выполняет важную буферную функцию (регулирует pH), а также фосфат и сульфат. В норме pH крови немного щелочной (он равен 7,4 при насыщении кислородом). При активной работе мышц за счет CO_2 и лактата кровь может закисляться до pH = 6,5.

Из органических веществ в крови больше всего жирных кислот (3-4,5 г/л). Далее идут холестерин (1,2-3,5 г/л), глюкоза (0,9-1,0 г/л при голоде, может подниматься до 4,0 г/л), мочевины, аминокислоты (их мало).

В плазме крови по сравнению с тканевой жидкостью больше белков, по содержанию остальных компонентов они практически совпадают. Внутриклеточная жидкость же имеет обратное распределение по ионам: из катионов в ней больше всего калия и магния, из анионов – фосфатов. Также в ней очень много белков, особенно – отрицательно заряженных, которые обеспечивают отрицательный заряд клетки по отношению к межклеточному раствору.

При электрофорезе белки разделяются в зависимости от их размера, который определяет скорость их движения в электрическом поле. Полоски белков крови на электрофорезном носителе разделили на группы – альфа-, бета- и гамма. В эти группы попали самые разные по функциям белки. 60% белков крови составляет альбумин. Он имеет вес 69 кДа. Следующие по представленности – гамма-, потом – бета- и альфа-

глобулины.

Сыворотка крови отличается от плазмы наличием фибриногена: в плазме он есть, в сыворотке – нет, она не сворачивается, ее можно вводить другому человеку. Фибриноген – бета-глобулин. Кроме питательной функции, белки крови обеспечивают функцию создания осмотического давления и транспорта различных веществ: гормонов (особенно – жирорастворимых стероидов). Также важная функция – защитная (свертывание, иммунитет).

Альбумин, помимо создания онкотического давления, связывается с кальцием, жирными кислотами и тироксином. Более того, при сильном голоде он выполняет функцию резервного источника питания, распадаясь на аминокислоты. Альбумина синтезируется до 15 грамм в сутки. Данный белок циркулирует в крови не больше двух недель.

Самые подвижные белки крови – альфа-глобулины. Их делят на две подгруппы – альфа-1 и альфа-2. В эту группу входят белки свертывающей и противосвертывающей систем – протромбин, пламиноген и антитромбин-3. Данные белки в норме входят в состав липопротеинов. Существует три типа липопротеидов: липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности. В последних содержится много холестерина, также в них могут быть различные белки воспаления и др. В липопротеидах высокой плотности больше белка, меньше липидов и немного другой белковый состав. Липопротеиды низкой и очень низкой плотности идут от печени к клеткам, а высокой плотности – от клеток в печень. Таким образом, липопротеиды транспортируют нерастворимые в воде соединения. Липопротеиды низкой плотности могут стать слишком крупными и многочисленными при злоупотреблении пищей, они могут начать застревать в капиллярах и налипать на эндотелий, образуя бляшки, приводящие к атеросклерозу.

Помимо фибриногена, в группу бета-глобулинов входят транспортные белки, С-реактивный белок, относящийся к системе быстрого уничтожения бактерий. К гамма-глобулинам, в первую очередь, относятся антитела.

Клетки крови

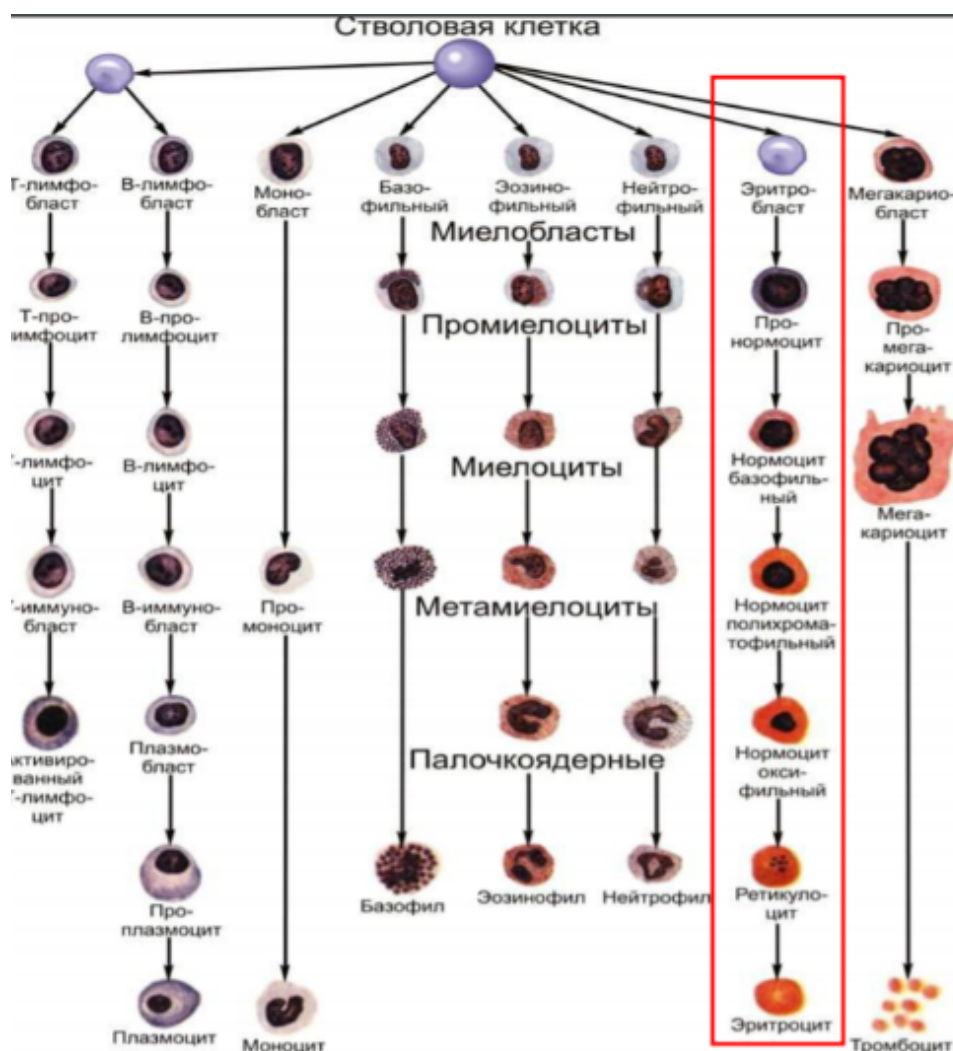


Рисунок 11.1 Дифференцировка гемопоэтических стволовых клеток

Все клетки крови синтезируются из стволовых полипотентных самообновляющихся клеток. Они находятся в костном мозге и в селезенке. В зависимости от того, какими гормонами они обрабатываются, они дифференцируются в определенный тип. Если гормоны – гемопоэтины, то идет превращение в миелоидные клетки-предшественники, которые, в свою очередь, могут созревать в предшественников эритроцитов. Также миелоидные предшественники могут дифференцироваться в мегакариоциты, которые отщепляют от себя кусочки, становящиеся тромбоцитами, живущими в крови 1-2 недели. Также миелоидные предшественники могут превращаться в короткоживущие (меньше дня) защитные клетки – тучные, моноциты, гранулоциты.

Если стволовые клетки попадают в тимус, то там они превращаются в Т-клетки, которые отвечают за клеточный иммунитет. Предшественники также могут остаться в

костном мозге (лимфоидная ткань) и дифференцироваться в В-клетки, обеспечивающие гуморальный иммунитет.

Эритроциты – самые долгоживущие форменные элементы, лишенные ядра. Их общее число – около 3 млн. Данные клетки имеют уплощенную двояковогнутую форму и диаметр около 7 мкм. Они способны изгибаться для прохождения по узким капиллярам. Уже у молодых зреющих эритроцитов пропадает ядро. Предшественники эритроцитов составляют не более 1% (обновляются небольшими партиями). Стимулятор обновления эритроцитов и деления предшественников – эритропоэтин – гликопротеин, синтезируемый почками. Особенно хорошо он синтезируется при гипоксии и при гиперкапнии, а также при падении давления. Взрослый эритроцит, в основном, набит гемоглобином – комплексом гема (протопорфириновые кольца с железом переменной валентности) и глобина (2 пары полипептидных цепей). К одной молекуле гемоглобина может присоединиться 4 молекулы кислорода.

Отрицательно заряженные эритроциты плывут стопками по капиллярам. Если у нас есть мутации или отравление ядом (в частности, этанолом), то они могут склеиваться, если кровь слишком густая и артериальное давление высокое. Этанол – жирорастворимое вещество, которое может снижать заряд на поверхности эритроцитов и способствовать их склеиванию и закупорке мелких капилляров.

С возрастом эритроциты становятся менее гибкими и более жесткими. Деформируемость эритроцитов отражает здоровье капиллярного бассейна и кровеносной системы в целом. Резкая смена эритроцитов происходит у нас после рождения. У плода гемоглобин включает в себя альфа- и гамма-субъединицы, а после рождения гамма-субъединица, имеющая большее сродство к кислороду (необходима для того, чтобы отбирать у матери кислород, который не весь доходит до плаценты), исчезает, а бета-субъединица появляется.

Лейкоциты – защитные клетки крови. Их гораздо меньше, чем эритроцитов – около 5-10 тысяч. Самая распространенная группа лейкоцитов в нашей крови – нейтрофилы (в мазке окрашиваются нейтральным красителем). Их основная задача – борьба с бактериями и мелкими паразитами. Кроме того, они могут выделять различные антибиотики типа лактоферрина, лизоцима, свободных радикалов.

Эозинофилы – гораздо более многочисленные клетки, которые красятся кислым красителем. Они действуют против многоклеточных паразитов. Данные клетки работают синергично с другими защитными клетками. Они могут выделять факторы, которые привлекают другие клетки. С помощью агрессивных веществ эозинофилы стремятся «прожечь» стенку паразитов.

Помимо нейтрофилов и эозинофилов, к гранулоцитам крови (имеют гранулы, которые они могут выделять) относятся базофилы, которые окрашиваются щелочным красителем. Их основная роль – привлечение других защитных клеток с помощью сигнальных веществ, которые из ткани распространяются до капилляров, а затем по капиллярам текут в сторону вен. Нарушение контроля за выбросом базофилами

сигнальных веществ может быть причиной аллергии.

Моноциты – это кровяные клетки, которые в спокойном состоянии имеют округлую форму. При активации моноциты превращаются в макрофаги. Лимфоциты – очень вариабельная по количеству группа кровяных клеток.

Воспаление

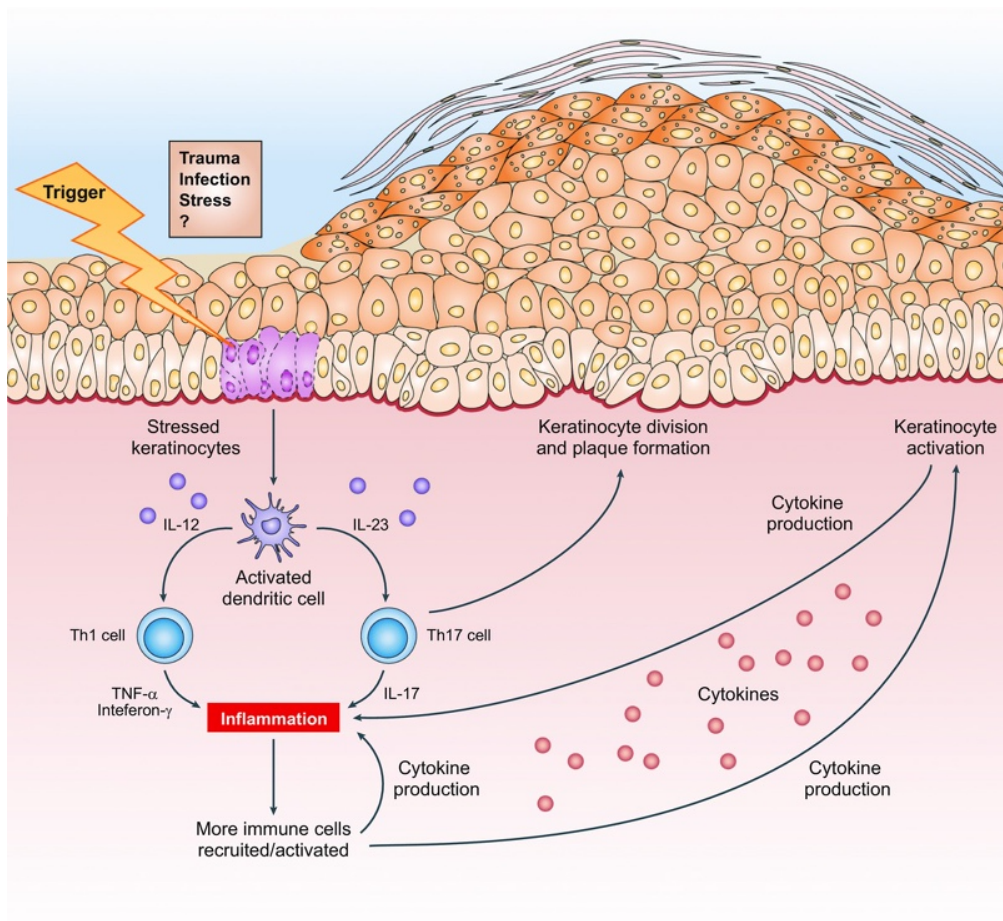


Рисунок 11.2 Повреждение кожи

Воспаление – это сформировавшаяся в процессе эволюции компенсаторная реакция организма, характеризующаяся явлениями:

- Альтерации (повреждения)
- Эксудации (выход жидкости в ткань)
- Проллиферации (размножения)

Воспаленное место характеризуется жаром, покраснением, отеком, болью и потерей функции тканью. Вначале процесс воспаления должен быть активен, а затем его необходимо затормозить. В природе практически любое повреждение всегда сопровождалось проникновением микробов в организм. Поэтому эволюционно реакция воспаления должна быть острой и долгой.

На рис. 11.2 мы видим этапы, которые происходят при кожном повреждении. В месте повреждения образуется тромб, туда сползаются гранулоциты, выделяют вещества. Привлеченные сигнальными веществами, в очаг воспаления сползаются также макрофаги. Далее происходит заживление и восстановление ткани.

Неспецифический (врожденный) иммунитет

Функции иммунитета можно грубо разбить на две части: врожденный иммунитет, который действует быстро, но не очень избирательно, а также приобретенный иммунитет, который действует долго, но более прицельно. К неспецифическому иммунитету относится *система комплемента*, состоящая из белков C1-C9. *Антиген* – это фрагмент белка или другой сложной молекулы, который распознается как чужой. Если речь о белке, то обычно это пептид от 5 до 20 аминокислот. Суть системы комплемента состоит в том, что каждый предыдущий ее элемент является ферментом-протеазой для следующего. Все неактивные предшественники данных компонентов постоянно находятся в крови в достаточно высокой концентрации (например, C1-реактивный белок). Начиная с C5, белки не просто начинают расщепляться на каталитический и регуляторный фрагмент, но и собираться в мембраноатакующий комплекс, который может встраиваться внутрь стенки бактерии и раздвигаться, образуя отверстие в мембране. В результате, содержимое клетки вытекает наружу. Это классический путь системы комплемента. Альтернативный (лектиновый) путь может запуститься через C2 или C3.

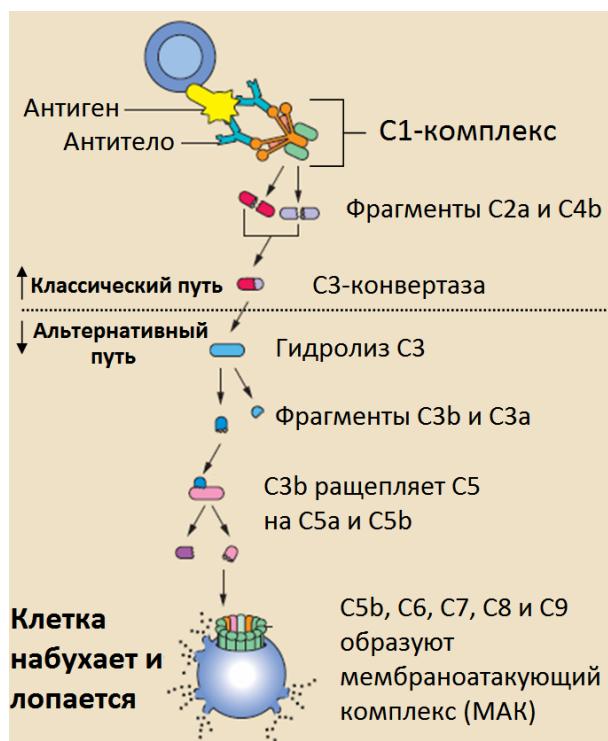


Рисунок 11.3 Система комплемента

Кроме того, к неспецифическому иммунитету относятся вещества воспаления, в первую очередь, гистамин и серотонин. Они увеличивают проницаемость межклеточного пространства и привлекают клетки, которые борются с возбудителями.

Другой компонент врожденного иммунитета – фагоцитоз. Если макрофаг увидел антиген, то он как амеба поедает его. В макрофаге везикула с поглощенным антигеном сливается с фаголизосомой (фагосомой). В мембране фагосом работает оксидаза, которая с помощью НАДФН продуцирует активные формы кислорода (АФК). Также в работу включаются гранулы протеолитических ферментов.

Специфический иммунитет

Пусть некая бактерия содержит на себе чужеродный белок, у которого есть часть, которую мы называем антигеном. После проглатывания антигена макрофаг выделяет сигнальные молекулы – цитокины, которые по градиенту концентрации привлекают другие клетки в очаг воспаления (хемотаксис).

Протеасомы макрофага могут резать поглощенные макрофагом белки на фрагменты, которые он выставляет на специальных белковых рецепторах, которые называются главным комплексом гистосовместимости II (МНС II). Т-хелпер, который подползает к макрофагу, имеет на себе рецепторы к МНС II. При взаимодействии рецептора с лигандом Т-хелпер активируется, начинает выделять белки острой фазы воспаления (цитокины, интерлейкины). Эти вещества могут вызывать озноб, жар, а также стимулировать деление лимфоцитов. Сам Т-хелпер также презентует антиген В-клеткам, в результате чего последняя начинает размножаться и выделять антитела. В-клетка также может напрямую распознать антиген и активировать Т-хелпера.

Существуют специальные дендритные клетки, которые живут в тканях и лимфе и с помощью пиноцитоза захватывают некоторые молекулы, презентуя их Т-хелперам. Таким образом, всего существует более 3 типов антиген-презентирующих клеток.

Во взаимодействии Т-клетки с антиген-презентирующими клетками участвует белок CD4, который фиксирует связь. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) – самая известная молекула, выделяемая Т-хелпером, которая является мощнейшим активатором В-лимфоцитов.

CD8-Т-лимфоциты по функциям похожи на макрофаги. Они называются Т-киллерами. Им не нужны Т-хелперы. У них есть свой якорный белок, рецепторы. Одной из их функций является инспекция обычных клеток. Т-киллер может ползать по тканям и рецептором CD8 ощупывает другие клетки. Белок МНС I есть практически на всех клетках организма. В комплексе с этим белком клетки выставляют многие белки, которые они синтезируют. В клетке существует специальная транспортная система, которая периодически хватается пептиды, образовавшиеся в результате расщепления белков в протеасоме. Она связывает их с МНС I и выставляет на поверхности клетки. Если Т-киллер, связавшись с клеткой, узнает в составе ее МНС I антиген, то он выделяет белок перфорин, который образует отверстие в клетке, через которую он впрыскивает

белок гранзим, который включает в клетке-мишени белки смерти, в результате чего клетка сама себя убивает. Таким способом организм борется с раковыми клетками, которые регулярно образуются в нашем организме. Тот же самый способ действует против клеток, зараженных вирусами. Если же клетка вообще перестает выставлять белок МНС I, то Т-киллер также убивает клетку.

Когда В-лимфоциты распознают антиген, они начинают ускоренно делиться. Примерно за 2 недели в крови достигается концентрация антител, необходимая для массового связывания антигена. Часть пролиферирующих лимфоцитов превращаются в В-клетки памяти. Они плавают в крови в большем количестве, чем исходные В-лимфоциты, наработанные за счет случайной встречи с антигеном. При повторном проникновении антигена в организм они быстро пролиферируют и обеспечивают оперативный иммунный ответ.

Антитела – это наша основная специфическая защита от возбудителей. Они облепляют бактерию, лишая ее подвижности. Кроме того, задние части антител легко узнаются клетками иммунной системы. Данный процесс налипания антител на возбудителя называется *опсонизацией*.

Антитело – белок, имеющий форму вилки с двумя зубцами. Он состоит из легких из легких и тяжелых цепей. У обеих цепей есть вариабельный фрагмент, который связывается с антигеном по принципу «ключ-замок». Также у антител есть 3 константных фрагмента, которые связываются друг с другом посредством дисульфидных мостиков. Задняя часть антитела, состоящая из тяжелых цепей, связывается с другими клетками, которые легко узнаю ее.

Существует 5 основных групп иммуноглобулинов. Самая большая их них – IgG. Они являются основным компонентом приобретенной иммунной системы, который уничтожает возбудителей и зараженные клетки. Они могут проникать через плаценту. Другой класс иммуноглобулинов – IgM. Они появляются первые во время заболевания и обладают меньшей специфичностью, чем IgG. Однако, они хорошо активируют систему комплемента. По мере течения болезни они заменяются иммуноглобулинами других видов. IgA могут присутствовать как в мономерном, так и в димерном виде. Они появляются в молоке, слюне, кишечнике. Таким образом, эти тела являются секретлируемыми. Они связывают возбудителей, которые еще находятся на границе нашего организма с внешней средой. IgD – малочисленная группа иммуноглобулинов, представляющих мембранные рецепторы для антигенов. Они сидят на макрофагах, Т-хелперах. Другая небольшая группа антител – IgE, которые сидят на тучных клетках. Их наличие там часто сопровождается аллергиями. Первичная роль данных антител – борьба с многоклеточными паразитами.

Кровь, как жидкая ткань

Для быстрого свертывания крови она имеет каскадные реакции, дублирование путей и положительные обратные связи. Все предшественники свертывающей системы

находятся в крови в готовом, но неактивном виде. Для локализации и контроля данного процесса в организме работает противосвертывающая система. При заживлении поврежденной ткани необходима элиминация тромба, которую обеспечивает система фибринолиза. Данные компоненты (свертывающая и противосвертывающая система, система фибринолиза) входят в систему *гемостаза*.

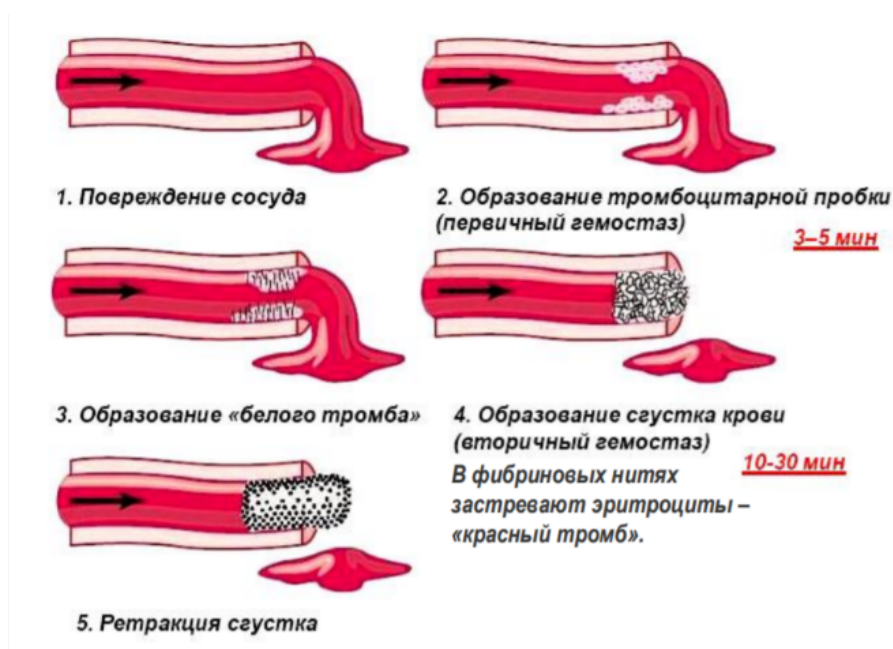


Рисунок 11.4 Этапы свертывания крови

Свертывание крови состоит из двух основных этапов: первый – образование белого тромба (первичный гемостаз), второй – образование красного тромба и его сморщивание (вторичный гемостаз). Первый этап занимает 3-5 минут (быстрый, обратимый, непрочный), второй – 10-30 минут (необратимый, прочный). К свертыванию крови приводит не только механическое повреждение. Его также можно запустить химически или иммунологически.

Процесс начинается со спазма сосуда. Оно может происходить за счет механического действия на гладкую мышцу через кальциевые каналы, выделения факторов из тромбоцитов – тромбоксана, серотонина и др. В сжатом участке сосуда задерживаются тромбоциты – фрагменты мегакариоцитов, лишенные систем синтеза. При свертывании крови тромбоциты меняют свою форму, у них появляется большое количество отростков, с помощью которых ни могут переплетаться и образовывать сетку, которая обеспечивает механическую прочность вновь образующегося тромба.

При повреждении сосуда обнажается ткань, которая находится под эндотелием. Это называется *тканевым тромбопластином*, который, совместно с фактором Виллебранда, привлекает тромбоциты. Активировавшиеся тромбоциты начинают выделять различные вещества. Самое важное из них – фибриноген, который вызывает слипание тромбоцитов между собой. Факторы вызывают образование тромбина из

тромбиногена и склеивание за счет факторов, выделяемых тромбоцитами – тромбоспондина, фибронектина (в норме последний – белок внеклеточного матрикса). Таким образом, тромбоцит окружается фибриногеном, и образуется белый тромб. Это так называемый внутренний путь.

Внешний путь свертывания крови может запуститься с поврежденных клеток, находящихся с наружной стороны. В нем участвуют факторы свертывания в следующем порядке: III – VII – IX – X. Данные факторы активируются за счет расщепления. Они способны расщеплять своих предшественников, тем самым увеличивая концентрацию самих себя (положительная обратная связь). Во многом этому способствуют внутренние стороны разрушенных клеток.

Факторы VIII и IX сидят на мембране. К ним приклеивается проплывающий мимо протромбин. В данном комплексе активируется фактор X. Активный тромбин запускает протеолиз фибриногена, в результате чего он становится фибрином, а белый тромб – красным. Самый частый случай гемофилии – гемофилия А, причиной которой является мутация по фактору VIII. Гемофилия В является результатом недостаточности по фактору IX.

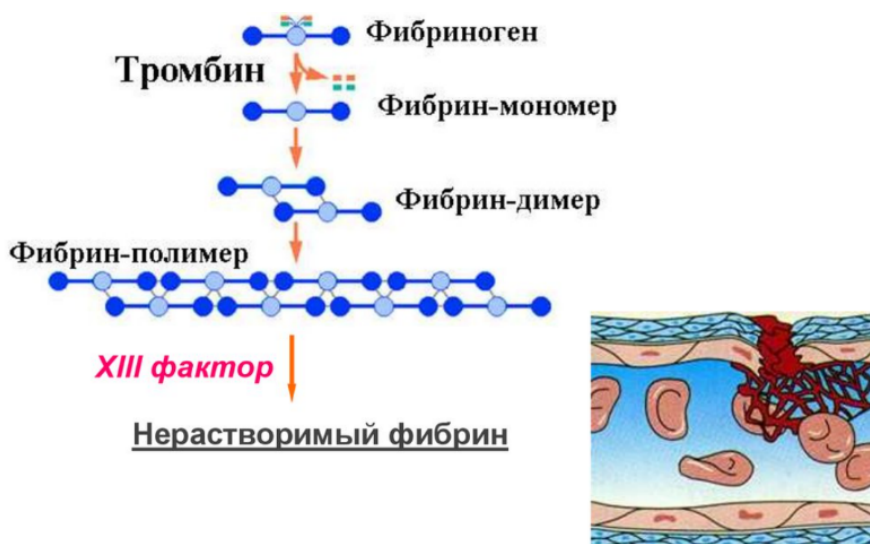


Рисунок 11.5 Образование фибрина

Суть вторичного гемостаза – образование фибрина из фибриногена (фактора I) за счет тромбина. Фибриноген состоит из фибринопептидов А и В, которые сцеплены между собой дисульфидным узлом. Тромбин отрывает хвосты от фибринопептидов, в результате чего образуются ковалентно сшитые димеры, которые легко склеиваются друг с другом - полимеризуются. Когда часть D сшивается с частью Е, фибрин стабилизируется (см. рис. 11.5), после чего процесс образование нерастворимого фибрина становится необратимым. При сшивании происходит укорочение длины всех цепочек, в результате чего происходит *ретракция* тромба - стягивание краев раны друг к другу. Относительно быстро происходит высыхание тромба, он становится плотным и

твердым. Это финальная фаза гемостаза.

У противосвертывающей системы 4 основных компонента: антитромбин III, протеин C, тромбомодулин и ингибитор пути тканевого фактора. Все белки собираются на мембране эндотелия. То есть там, где эндотелий цел, преобладает противосвертывающая система.

Антитромбин III – белок из рода SERPIN (ингибиторы сериновых протеиназ), который активируется гепарином, а также компонентами гликокаликса. Гепарин связывается с антитромбином III, в результате чего у последнего вылезает наружу активный центр, который, в свою очередь, необратимо ингибирует фактор X. Пиявки выделяют гирудин – экзогенный ингибитор тромбина, который действует схожим с антитромбином III образом. В нашем организме источник гепарина – тучные клетки.

Другой участник противосвертывающей системы – тромбомодулин. Он сидит на поверхности мембраны живой клетки и связывается с тромбином. При этом тромбин изменяет свои функции и становится способным активировать антитромбогенную систему протеина C. К комплексу тромбин + протеин C присоединяется фактор Va и инактивируется. Сюда же прилипает фактор VIII, который также инактивируется.

Основные компоненты системы фибринолиза – плазмин, активаторы и ингибиторы плазминогена. В крови плавают плазминоген, у которого есть активаторы – урокиназа, активатор плазминогена тканевого типа (t-PA). Последний выделяется живыми здоровыми клетками. Активированный плазмин в норме плавают в кровотоке, и его роль – дотекать до тромба и лизировать сгусток фибрина. Если процесс свертывания внутри тромба продолжается, то тромб нарастает. Таким образом, есть определенный баланс между системой свертывания и фибринолиза, который зависит от того, насколько восстановились ткани в поврежденном месте.

Чтобы тромб не лизировался слишком быстро, у нас есть альфа-2-антиплазмин, который может связываться фактором VIII и блокировать плазмин в месте, где есть тромб и все еще идет его образование.

Процесс гемостаза регулируется не только местно. При стрессе система свертывания также усиливает свою работу. С одной стороны, у нас выбрасывается тканевой активатор плазминогена, и кровь становится более жидкой и хуже свертываемой. Это нужно для более активного тока крови к капиллярам, в частности, мышц. С другой стороны, адреналин стимулирует агрегацию тромбоцитов, в результате чего жидкая кровь гораздо может свернуться при повреждении. Также у нас есть тканевые факторы регуляции гемостаза – NO, простаглицлины и др., которые могут уменьшить тромбогенность и расширить сосуды.

У тромбина помимо основной функции есть мощная гормональная активность. Он активирует уникальный класс недавно открытых PAR-рецепторов. Тромбин отщепляет несколько аминокислот с внешней стороны рецептора, запуская его активацию. У данных рецепторов очень разнообразные роли, показанные на рис. 11.5.

Таким образом, тромбин имеет множество функций, отставленных от места повреждения. PAR-рецепторы являются одноразовыми, но запускают очень длительные изменения в большом числе клеток.

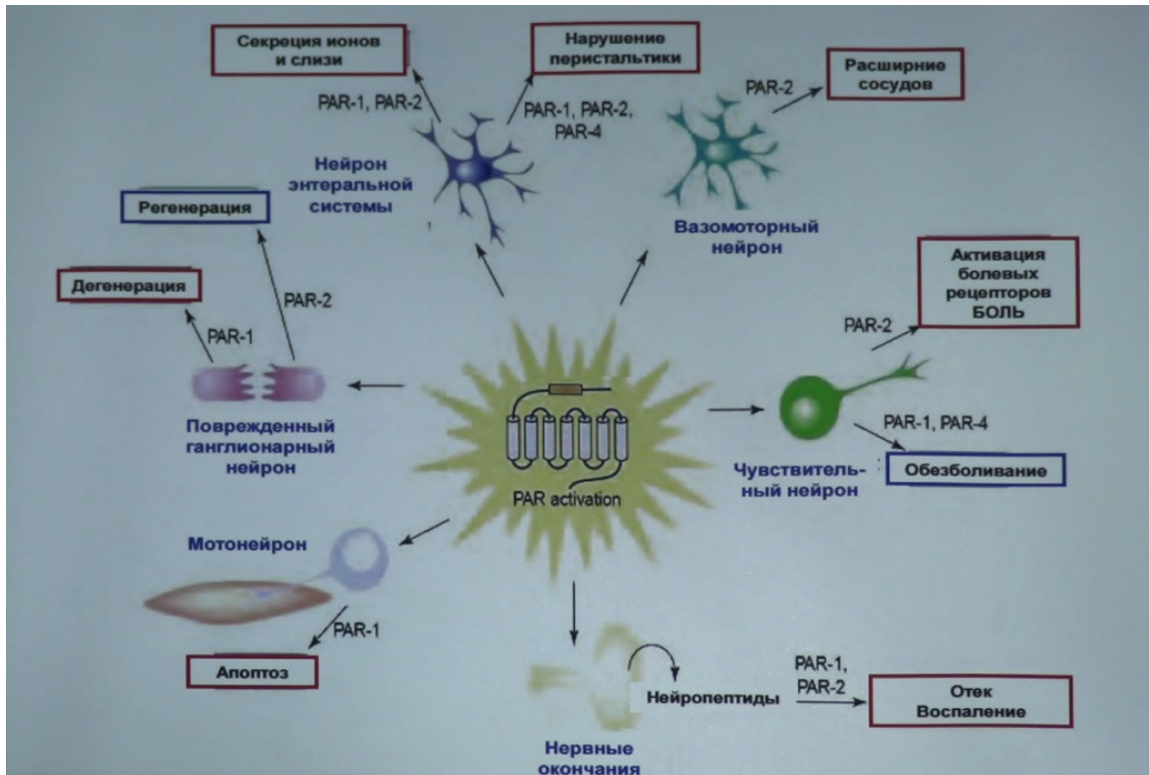


Рисунок 11.6 Эффекты активации PAR-рецепторов

Витамин К – кофактор для многих белков свертывания крови. Кумарин – блокатор данного вещества. Сейчас это одно из немногих веществ, которым можно вывести крыс, поскольку от него животные умирают медленно, в связи с чем все особи в популяции его съедают.



ФАКУЛЬТЕТ
БИОИНЖЕНЕРИИ И
БИОИНФОРМАТИКИ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ