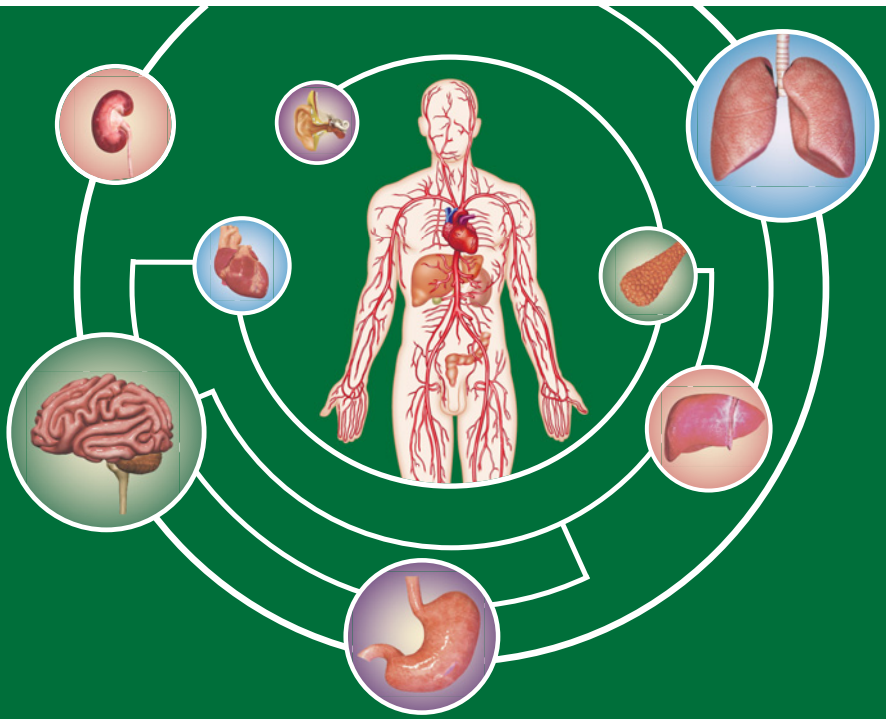
# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

## с основами патофизиологии



редакторы
Р. Ф. ШМИДТ
Ф. ЛАНГ
М. ХЕКМАНН

1

Лаборатория ЗНАНИЙ

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА с основами патофизиологии

ROBERT F. SCHMIDT (HRSG.) FLORIAN LANG (HRSG.)
MANFRED HECKMANN (HRSG.)

# PHYSIOLOGIE DES MENSCHEN

## mit Pathophysiologie

31., uberarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 589 vierfarbigen Abbildungen in 1172 Einzeldarstellungen
und 85 Tabellen

**Mit herausnehmbaren Repetitorium**

Springer

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА
## с основами патофизиологии

Редакторы Р. Ф. ШМИДТ, Ф. ЛАНГ, М. ХЕКМАНН

В двух томах

1

2-е издание, исправленное (электронное)

Перевод с немецкого

под редакцией
доктора биол. наук М. А. Каменской
доктора биол. наук В. М. Ковальзона
доктора биол. наук И. В. Филипповича
канд. биол. наук В. Н. Егоровой
канд. биол. наук Т. В. Липиной
Т. С. Филатовой и Е. К. Селивановой

Москва
Лаборатория знаний
2021

УДК 612
ББК 28.707.3+52.5
Ф50

Переводчики:
К. Л. Тарасов, А. Ю. Головина, Д. И. Земледельцев
Редакторы перевода:
М. А. Каменская, В. М. Ковальзон, И. В. Филиппович,
Т. В. Липина, В. Н. Егорова, Т. С. Филатова, Е. К. Селиванова

**Физиология человека** с основами патофизиологии : в 2 т.
Ф50 Т. 1 / под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна ; пер. с нем. под ред. М. А. Каменской и др. — 2-е изд., испр., электрон. — М. : Лаборатория знаний, 2021. — 540 с. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10". — Загл. с титул. экрана. — Текст : электронный.

ISBN 978-5-00101-941-1 (Т. 1)
ISBN 978-5-00101-940-4

Почему возникает жажда? Почему мы должны спать? Почему без дыхания мы не проживем и пяти минут? В этой, ставшей для многих настольной, книге вы узнаете, как «работает» человеческий организм. В ней раскрывается множество тем, в частности физиология клеточного дыхания, работа головного мозга, сердца и почек. Студенты найдут здесь все, что необходимо для учебы. Авторы, эксперты с общемировой известностью, знают и умеют объяснять свой предмет, как никто другой. В специальных информационных блоках кратко представлены ключевые понятия, более 1100 иллюстраций помогают закреплять знания визуально, а обсуждение свыше 200 клинических примеров окажет неоценимую поддержку будущим врачам в их повседневной клинической практике. Новое издание послужит идеальным руководством для обучения и повторения материала перед экзаменом.

Для студентов медицинских, биологических вузов, врачей различных специальностей.

**УДК 612**
**ББК 28.707.3+52.5**

**Деривативное издание на основе печатного аналога**: Физиология человека с основами патофизиологии : в 2 т. Т. 1 / под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна ; пер. с нем. под ред. М. А. Каменской и др. — 2-е изд., испр. — М. : Лаборатория знаний, 2021. — 537 с. : ил. — ISBN 978-5-00101-302-0 (Т. 1); ISBN 978-5-00101-301-3.

Приведенные в книге показания к применению, противопоказания и дозировки препаратов настоятельно рекомендуется сверять с информацией их производителей и соотносить с клиническими процедурами. Авторы, редакторы и издатель не несут никакой юридической ответственности за любые содержащиеся в тексте и иллюстрациях ошибки или упущения.

*Редакция искренне благодарит всех,*
*кто принимал участие в процессе подготовки нового русского издания книги*

***В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации***

**ISBN 978-5-00101-941-1 (Т. 1)**
**ISBN 978-5-00101-940-4**

Translation from the German language edition:
Physiologie des Menschen edited by Robert F. Schmidt, Florian Lang, Manfred Heckmann
Copyright © Springer Medizin Verlag Heidelberg 1936, 1938, 1948, 1955, 1956, 1960, 1964, 1966, 1971, 1973, 1976, 1977, 1980, 1983, 1985, 1987, 1990, 1993, 1995, 1997, 2000, 2005, 2007, 2011
Springer is a part of Springer Science + Business Media
All Rights Reserved
© Лаборатория знаний, 2019

# ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРИДЦАТЬ ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Обширные знания по физиологии и патофизиологии человека служат основой успешного лечения. Только тот, кто понимает, как функционирует организм в норме, может распознать изменения при патологическом процессе, правильно интерпретировать их и предпринять необходимые для выздоровления меры.

Данный учебник на протяжении многих десятилетий служит почетной цели наилучшим образом готовить студентов медицинских специальностей к их ответственной работе. Составленная Германом Райном и дополненная Максом Шнайдером, эта книга была издана в совершенно новом виде в 1976 г. Робертом Ф. Шмидтом и Герхардом Тевсом. Далее во многих изданиях появились последовательные содержательные и дидактические дополнения, что утвердило положение книги как стандартного учебного пособия. С 29-го издания при участии соавтора Флориана Ланга были включены описания клинических случаев и патофизиологических процессов. Кроме того, были получены молекулярные и генетические данные, которые преимущественно характеризуют врачебную практику. В 31-м издании соавтором книги выступает нейрофизиолог Манфред Хекман. Он помогает Роберту Ф. Шмидту дать этой работе будущее.

Некоторые авторы ушли из издательства, и мы благодарим их за сотрудничество. В то же время это помогло приобрести целый ряд выдающихся коллег в качестве новых авторов, а именно Ральфа Брандеса, Юргена Даута, Петера Йонаса, Карла Кунцельманна, Штефана Шлатта и Фридерику Верни. Мы благодарим их за проявленную готовность применить свои профессиональные навыки и способствовать повышению качества книги.

От имени всех авторов благодарим тех, кто оказал помощь в составлении и выпуске этого издания. Выражаем нашу благодарность госпоже Урсуле Иллиг за тщательное редактирование рукописей и в особенности сотрудникам издательства «Шпрингер»: Ренате Шеддин, Кристине Штреле и Акселю Трайберу, которые поддерживали нас на всех этапах планирования и создания этой книги.

Доктора Михаэля Фишера из Института медицинских и фармацевтических проблем (ИМФП) мы благодарим за множество ценных указаний. В заключение мы бы хотели также поблагодарить всех читателей, которые помогли нам своими предложениями по усовершенствованию книги. Просим вас и впредь поддерживать нас так же конструктивно.

Вюрцбург, Тюбинген, осень 2010 г.

*Роберт Ф. Шмидт*
*Флориан Ланг*
*Манфред Хекманн*

# РЕДАКТОРЫ-СОСТАВИТЕЛИ



**Роберт Ф. Шмидт**
*(Robert F. Schmidt)*
Вюрцбург/Тюбинген

- физиология и патофизиология острых и хронических болей
- ценитель бирбаумерских вин и колбас из Трентино

**Главы 8, 9, 10, 12**



**Флориан Ланг**
*(Florian Lang)*
Тюбинген

- характеристика, регуляция и значение обменных процессов при высоком артериальном давлении, метаболический синдром, отношения «хозяин–патоген»
- с удовольствием обучается чему-нибудь у собственных детей и учеников

**Главы 2, 21, 29, 31, 35**



**Манфред Хекманн**
*(Manfred Heckmann)*
Вюрцбург

- ионные каналы и синаптическая передача

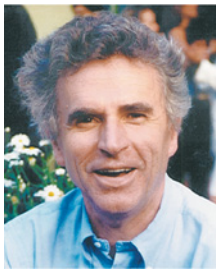
**Глава 5**



**Ханс Бизальски**
*(Hans Biesalski)*
Штутгарт

- антиоксиданты в базовых и клинических исследованиях, взаимодействие компонентов питания, генов и окружающей среды, проблемы питания в развивающихся странах
- ♥ любит готовить

**Глава 37**



**Нильс Бирбаумер**
*(Niels Birbaumer)*
Тюбинген

- пластичность мозга и обучение, нейропротезирование и компьютерные исследования мозга
- ♥ производитель вина и колбас, а также переводчик итальянской лирики

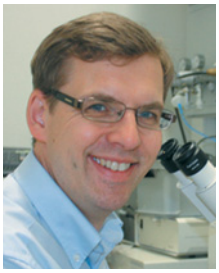
**Главы 8, 9, 10, 11, 12**



**Урс Бутелье**
*(Urs Boutellier)*
Цюрих

- физиология спорта: тренировка дыхательной мускулатуры, физиология мышц, диагностика

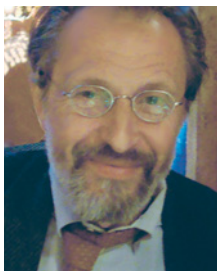
**Глава 40**



**Ральф П. Брандес**
*(Ralf P. Brandes)*
Франкфурт

- передача сигналов в клетке, а также физиология и патофизиология кислородных радикалов
- ♥ считает счастьем заниматься любимым делом профессионально и иметь право на свободу исследований

**Глава 28**



**Юрген Даут**
*(Jürgen Daut)*
Марбург

- структура и функции калиевых каналов, межклеточная передача мембранных белков, электрофизиология сердечной мышцы
- ♥ интересуется латиноамериканской музыкой, английской культурой, индийской кухней

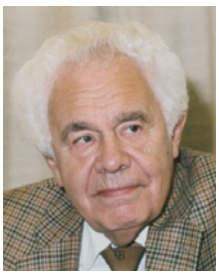
**Глава 26**



**Андреас Дойссен**
*(Andreas Deussen)*
Дрезден

- регуляция кровоснабжения и обмен веществ в сердце, ишемия миокарда, математический анализ модели передачи субстрата и обмена веществ
- ♥ мечтает иметь проходимую коронарную систему кита

**Глава 27**



**Йозеф Дудель**
*(Josef Dudel)*
Мюнхен

- электрофизиология сердечной мышцы, механизмы передачи синапсов, лигандозависимые мембранные каналы
- ♥ как исследователь часто находил нечто иное, нежели ожидал; считает, что врач должен всегда учиться чему-то новому

**Глава 5**



**Ульф Эйзель**
*(Ulf Eysel)*
Бохум

- нейрофизиология и физиология органов чувств, структура, функции зрительной системы
- ♥ интересуется международными отношениями, любит музыку и спорт

**Глава 18**



**Бернд Факлер**
*(Bernd Fakler)*
Фрайбург

- функции и структура белков мембраны (прежде всего ионных каналов) и связанные с ними мультибелковые комплексы

**Глава 4**



**Михаэль Фромм**
*(Michael Fromm)*
Берлин

- плотные контакты и эпителиальный транспорт, молекулярно-биологические, электрофизиологические и микроскопические техники
- ♥ интересуется музыкой (рок) и барокко

**Глава 3**



**Эрих Гульбинс**
*(Erich Gulbins)*
Эссен

- передача сигналов в клетке сфинголипидами, апоптоз, биология опухолей, молекулярные механизмы бактериальных инфекций, муковисцидоз

**Главы 2, 24**



**Германн О. Хандверкер**
*(Hermann O. Handwerker)*
Эрланген

- нейрофизиология и физиология органов чувств, в особенности патофизиология обработки боли
- ♥ считает, что хорошо иметь право всегда учиться чему-то еще

**Глава 13**



**Ханс Хатт**
*(Hans Hatt)*
Бохум

- хемосенсорика (от молекулы к восприятию), активируемые лигандами ионные каналы
- ♥ известный и авторитетный исследователь в Бохуме

**Глава 19**



**Вильфрид Йениг**
*(Wilfrid Jänig)*
Киль

- нейробиология вегетативной нервной системы, физиология и патофизиология боли
- ♥ нравится быть космополитом и чувствовать себя как дома не только в Киле

**Главы 11, 20**



**Вольфганг Йелкманн**
*(Wolfgang Jelkmann)*
Любек

- гемопоэз, анемия, допинг, физиология роста
- ♥ иногда предпочитает оказаться на спортивной площадке

**Главы 23, 34**



**Петер Йонас**
*(Peter Jonas)*
Клостернойбург/Вена

- пресинаптическая передача, механизмы синаптической передачи, функции нейронных сетей, механизмы осцилляторной активности в мозге

**Глава 4**



**Карл Кунцельманн**
*(Karl Kunzelmann)*
Регенсбург

- молекулярная физиология и патофизиология эпителиального транспорта, особенно при муковисцидозе, CFTR, $Ca^{2+}$-активируемые каналы хлорид-ионов (TMEM16A) и эпителиальные $Na^{+}$-каналы (ENaC)
- любит проводить время с друзьями

**Глава 32**



**Карл Ланг**
*(Karl Lang)*
Дюссельдорф

- антивирусная иммунная защита при персистирующей инфекции
- считает, что в лаборатории, как в футболе: побеждает команда

**Глава 24**



**Франк Леманн-Хорн**
*(Frank Lehmann-Horn)*
Ульм

- клеточная возбудимость, электромеханическое сопряжение, структура и функции ионных каналов, этиология и патогенез патологий каналов
- интересуется проектированием и изготовлением металлических конструкций

**Глава 7**



**Вольфганг Линке**
*(Wolfgang Linke)*
Бохум

- сократительная способность и эластичность сердечной и скелетных мышц, заболевания мышц, силовая спектроскопия молекул
- любит проигрывать музыкальные пьесы

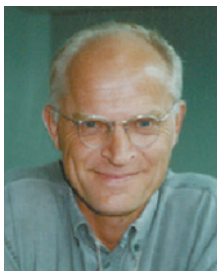
**Глава 6**



**Хайни Мурер**
*(Heini Murer)*
Цюрих

- транспортные процессы в кишечнике и почках, метаболизм фосфатов
- любит горы так же сильно, как науку

**Глава 31**



**Ханс Оберляйтнер**
*(Hans Oberleithner)*
Мюнстер

- строение плазматической мембраны, динамика ядерной оболочки, альдостерон и гипертония
- радуется мелочам жизни согласно девизу «маленькое прекрасно»

**Глава 1**



**Понтус Перссон**
*(Pontus Persson)*
Берлин

- ренин-ангиотензиновая система, регуляция кровообращения, главный редактор *American Journal of Physiology*
- чувствует себя отлично и на баскетбольной площадке, и в лаборатории

**Главы 30, 39**



**Габриэлла Пфитцер**
*(Gabriele Pfitzer)*
Кельн

- регуляция сократительной способности гладкой мускулатуры и сердечной мышцы; врожденные сердечные патологии
- считает прекрасным иметь возможность общения со студентами и коллегами со всего мира

**Глава 6**



**Ханс-Михаэль Пипер**
*(Hans-Michael Piper)*
Гиссен

- патофизиология сердца и эндотелия
- ♥ считает изучение физиологии неотъемлемым связующим звеном между клеточной биологией и медициной

**Глава 25**



**Ульрих Пол**
*(Ulrich Pohl)*
Мюнхен

- регуляция кровоснабжения в процессе микроциркуляции; является главным редактором *Journal of Vascular Research*

**Глава 36**



**Дительм В. Рихтер**
*(Diethelm W. Richter)*
Геттинген

- интеграция биохимических сигнальных путей, экспрессия и внутриклеточное расположение рецепторов серотонина

**Глава 33**



**Ханс-Георг Шайбле**
*(Hans-Georg Schaible)*
Йена

- ноцицепция, первичные афференты, спинной мозг
- ♥ любит езду на велосипеде, фотографию

**Глава 15**



**Мартин Шмельц**
*(Martin Schmelz)*
Мангейм

- нейрофизиология между изучением боли в теории и исследованием на пациенте
- ♥ имеет девиз: Все будет хорошо!

**Глава 13**



**Штефан Шлатт**
*(Stefan Schlatt)*
Мюнстер

- стволовые клетки эндокринные нарушения и нарушения развития, сохранение способности к деторождению у онкологических пациентов
- ♥ любит езду на мотоцикле, спорт

**Глава 22**



**Оливер Тьюс**
*(Oliver Thews)*
Халле

- патофизиология опухолей, гипоксия тканей, кровоснабжение опухолей
- ♥ любит преподавать

**Глава 32**



**Рольф-Детлеф Трееде**
*(Rolf-Detlef Treede)*
Мангейм

- нейрофизиология и физиология органов чувств, клиническая нейрофизиология, нейропатическая боль
- ♥ любит проводить время с семьей, играть на скрипке

**Глава 14**



**Петер Вупель**
*(Peter Vaupel)*
Майнц

- биология опухолей, патофизиология злокачественных опухолей, зависящий от гипоксии злокачественный рост опухолей, экспериментальная терапия опухолей
- ♥ интересуется горными походами и экстремальными путешествиями

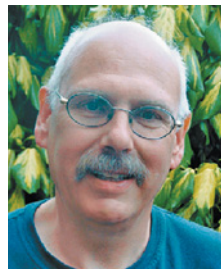
**Глава 38**



**Фридерика Верни**
*(Friederike Werny)*
Мюнстер

- сохранение способности к деторождению у онкологических пациентов, мужская гормональная контрацепция
- ♥ любит игру на пианино, церковный орган, флейту, гитару, народные танцы

**Глава 22**



**Томас фон Зглиницки**
*(Thomas von Zglinicki)*
Ньюкасл-апон-Тайн (Великобритания)

- клеточная биология, теломеры, оксидативный стресс
- ♥ предпочел бы стареть немного медленнее

**Глава 41**



**Ханс-Петер Ценнер**
*(Hans-Peter Zenner)*
Тюбинген

- хирургия среднего уха для коррекции слуха у слабослышащих операции по вживлению кохлеарного импланта у слабослышащих, хирургия основания черепа, удаление раковой опухоли гортани

**Главы 16, 17**

# СПИСОК АВТОРОВ

**Prof. Dr. H. K. Biesalski**
Universität Hohenheim
Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaften
Garbenstraße 30
70593 Stuttgart

**Prof. Dr. Dr. h. c. N. Birbaumer**
Universität Tübingen
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Gartenstraße 29
72074 Tübingen

**Prof. Dr. U. Boutellier**
ETH und Universität Zürich
Institut für Bewegungswissenschaften und Sport
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
CH-8057 Zürich

**Prof. Dr. R. Brandes**
Institut für Kardiovaskuläre Physiologie
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt

**Prof. Dr. Dr. J. Daut**
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Philipps-Universität Marburg
Deutschhausstr. 2
35037 Marburg

**Prof. Dr. A. Deussen**
Technische Universität
Institut für Physiologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

**Prof. Dr. J. Dudel**
Technische Universität München
Institut für Neurowissenschaften
Biedersteinerstr. 29
80802 München

**Prof. Dr. U. Eysel**
Ruhr-Universität
Institut für Physiologie
Universitätsstr. 150
44801 Bochum

**Prof. Dr. B. Fakler**
Universität Freiburg
Physiologie II
Hermann-Herder-Str. 7
79104 Freiburg

**Prof. Dr. M. Fromm**
Charite-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin Institut für Klinische Physiologie
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

**Prof. Dr. E. Gulbins**
Universitätsklinikum Essen
Institut für Molekularbiologie
Hufelandstr. 55
45122 Essen

**Prof. Dr. Dr. h. c. H.O. Handwerker**
Universität Erlangen
Institut für Physiologie & Pathophysiologie
Universitätsstr. 17
91054 Erlangen

**Prof. Dr. Dr. H. Hatt**
Ruhr Universität
Lehrstuhl für Zellphysiologie
Universitätsstr. 150, Gebäude ND
44801 Bochum

**Prof. Dr. M. Heckmann**
Universität Würzburg
Physiologisches Institut
Röntgenring 9
97070 Würzburg

**Prof. Dr. W. Jänig**
Christian-Albrechts-Universität
Physiologisches Institut
Olshausenstr. 40
24098 Kiel

**Prof. Dr. W. Jelkmann**
Universität zu Lübeck
Institut für Physiologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

**Prof. Dr. P. Jonas**
IST Austria
Am Campus 1
A-3400 Klosterneuburg

**Prof. Dr. K. Kunzelmann**
Institut für Physiologie
Universität Regensburg
Universitätsstr. 31
93053 Regensburg

**Prof. Dr. F. Lang**
Eberhard-Karls-Universität
Physiologisches Institut
Gmelinstr. 5
72076 Tübingen

**Dr. K. C. Lang**
Humboldt Research Group
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie Heinrich Heine Universität
Universitätsstr. 1
Geb 23.12. U1, Raum 41
40225 Düsseldorf

**Prof. Dr. Dr. h. c. F. Lehmann-Horn**
Universität Ulm
Institut für Angewandte Physiologie
Albert-Einstein-Allee 11
89069 Ulm

**Prof. Dr. W. A. Linke**
Physiologisches Institut
Abt. f. Kardiovaskuläre Physiologie
Ruhr-Universität-Bochum
MA 3/56
44780 Bochum

**Prof. Dr. H. Murer**
Universität Zürich
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
CH-8057 Zürich

**Prof. Dr. H. Oberleithner**
Universität Münster
Institut für Physiologie II
Robert-Koch-Str. 27 A
48149 Münster

**Prof. Dr. P. B. Persson**
HU Berlin
Universitätklinikum Charité Institut für Physiologie
Tucholskystr. 2
10117 Berlin

**Prof. Dr. G. Pfitzer**
Universität Köln
Institut für Vegetative Physiologie
Robert-Koch-Str. 39
50931 Köln

**Prof. Dr. Dr. H. M. Piper**
Justus-Liebig-Universität Gießen
Physiologisches Institut im FB Medizin
Aulweg 129
35392 Gießen

**Prof. Dr. U. Pohl**
LMU München
Institut für Physiologie
Schillerstr. 44
80336 München

**Prof. Dr. D. W. Richter**
Georg-August-Universität
Zentrum Physiologie und Pathophysiologie
Humboldtallee 23
37073 Göttingen

**Prof. Dr. H-G. Schaible**
Universität Jena
Institut für Physiologie
Teichgraben 8
07740 Jena

**Prof. Dr. S. Schlatt**
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 11
48129 Münster

**Prof. Dr. M. Schmelz, Ph. D.**
Universität Heidelberg
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Mannheim
Theodor Kutzer Ufer 1–3
68135 Mannheim

**Prof. Dr. Dr. h. c. R. F. Schmidt, Ph. D.**
Universität Würzburg
Physiologisches Institut
Röntgenring 9
97070 Würzburg

**Prof. Dr. O. Thews**
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Julius-Bernstein-Institut für Physiologie
Magdeburger Str. 6
06097 Halle/Saale

**Prof. Dr. R.-D. Treede**
Lehrstuhl für Neurophysiologie
Med. Fakultät Mannheim Universität Heidelberg
Ludolf-Koehl-Str. 13–17
68167 Mannheim

**Prof. Dr. P. Vaupel**
Universität Mainz
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Duesbergweg 6
55099 Mainz

**Dr. Friederike Werny**
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 11
48129 Münster

**Prof. Dr. T. von Zglinicki**
University of Newcastle
Henry Wellcome Laboratory for Biogerontology
Institute for Ageing and health
Westgate Road
Newcastle upon Tyne NE4 6BE, UK

**Prof. Dr. Dr. h. c. H.P. Zenner**
Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde
Elfriede-Aulhorn-Str. 5
72076 Tübingen

# ОГЛАВЛЕНИЕ


**Предисловие к тридцать первому изданию . . . . . 5**

**Составители . . . . . 7**

**Список авторов . . . . . 13**

## I. Общая физиология клетки

**Глава 1. Основы физиологии клетки . . . . . 20**
*Ханс Оберляйтнер*

Введение . . . . . 20
1.1. Состав клетки . . . . . 20
1.2. Цитоскелет и клеточная динамика . . . . . 27
1.3. Функциональные системы клетки . . . . . 31
1.4. Воспроизведение и рост клеток . . . . . 35
1.5. Регуляция объема клетки . . . . . 39
Литература . . . . . 42

**Глава 2. Передача сигнала . . . . . 43**
*Эрих Гульбинс, Флориан Ланг*

Введение . . . . . 43
2.1. Регуляция активности эффекторных молекул . . . . . 43
2.2. Рецепторы и гетеротримерные G-белки . . . . . 44
2.3. Циклические нуклеотиды в роли вторичных мессенджеров . . . . . 46
2.4. Сигналы, опосредуемые кальцием . . . . . 48
2.5. Регуляция пролиферации и гибели клетки . . . . . 50
2.6. Эйкозаноиды . . . . . 53
Литература . . . . . 55

**Глава 3. Транспорт веществ через мембраны и эпителиальные ткани . . . . . 56**
*Михаэль Фромм*

Введение . . . . . 56
3.1. Трансмембранные транспортные белки . . . . . 56
3.2. Взаимодействие транспортной и барьерной функций эпителиев . . . . . 58
3.3. Активный и пассивный транспорт . . . . . 62
3.4. Расположение транспортеров в эпителиальных клетках . . . . . 66
Литература . . . . . 70

**Глава 4. Основы клеточной возбудимости . . . . . 71**
*Бернд Факлер, Петер Йонас*

Введение . . . . . 71
4.1. Принципы функционирования ионных каналов . . . . 71
4.2. Структура потенциалуправляемых катионных каналов . . . . . 75
4.3. Воротные механизмы катионных каналов . . . . . 79
4.4. Анионные каналы . . . . . 83
4.5. Лигандактивируемые ионные каналы . . . . . 85
4.6. Мембранный потенциал покоя и потенциалы действия . . . . . 87
4.7. Распространение электрических сигналов в мембране нейронов . . . . . 93
4.8. Ритмическая активность и кодирование информации в нервной системе . . . . . 97
Литература . . . . . 99

**Глава 5. Синаптическая передача . . . . . 100**
*Манфред Хекманн, Йозеф Дудель*

Введение . . . . . 100
5.1. Химическая синаптическая передача. Возбуждение и торможение . . . . . 100
5.2. Синаптические медиаторы . . . . . 104
5.3. Взаимодействие синапсов . . . . . 107
5.4. Механизм высвобождения медиатора, синаптическое облегчение . . . . . 111
5.5. Синаптические рецепторы . . . . . 115
5.6. Синаптическая пластичность . . . . . 119
5.7. Электрическая синаптическая передача . . . . . 122
Литература . . . . . 124

**Глава 6. Механизмы мышечного сокращения . . . . . 126**
*Вольфганг Линке, Габриэлла Пфитцер*

Введение . . . . . 126
6.1. Типы мышц и клеточное строение мышечных волокон . . . . . 126
6.2. Молекулярные механизмы сокращения поперечно-полосатых мышц . . . . . 130
6.3. Активация сокращения поперечно-полосатой мышцы . . . . . 133
6.4. Нейрорегуляция мышечной силы . . . . . 136
6.5. Механика сокращения скелетной мышцы . . . . . 139
6.6. Энергетика сокращения скелетной мышцы . . . . . 144

6.7. Строение, функции и сокращение гладкой мускулатуры . . . 146
6.8. Регуляция сокращений гладкой мускулатуры. . . . . 149
Литература . . . 155

## II. Интегративные функции нервной системы

**Глава 7. Двигательные системы. . . . . 158**
*Франк Леманн-Хорн*

Введение . . . 158
7.1. Спинальные рефлексы. . . . . 158
7.2. Механизмы спинального постсинаптического торможения . . . 169
7.3. Проприоспинальный аппарат спинного мозга . . . . 172
7.4. Рефлекторный контроль положения тела в пространстве . . . 174
7.5. Оптимизация поддержания позы и целенаправленных движений мозжечком . . . . . 176
7.6. Оптимизация целенаправленных движений базальными ганглиями. . . . . 183
7.7. Функциональная организация моторных областей коры . . . 187
7.8. Готовность и начало действий. . . . . 193
7.9. Контроль торможения и возбуждения: обзор . . . . . 196
Литература . . . 199

**Глава 8. Общая физиология коры больших полушарий . . . . . 200**
*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

Введение . . . 200
8.1. Строение коры больших полушарий. . . . . 200
8.2. Анализ электрической и магнитной активности головного мозга. . . . . 206
8.3. Анализ деятельности головного мозга при помощи связанных с событиями потенциалов. . . . 211
8.4. Способы визуализации функциональной активности головного мозга . . . 213
Литература . . . 218

**Глава 9. Ритм сна–бодрствования и внимание . . . . 219**
*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

Введение . . . 219
9.1. Циркадианная периодичность как основа ритма сна и бодрствования . . . 219
9.2. Цикл сна–бодрствования у человека . . . . . 223
9.3. Физиологические функции стадий сна . . . . . 228
9.4. Нейробиология внимания . . . . . 230
9.5. Подкорковые системы активации . . . . . 235
Литература . . . 240

**Глава 10. Обучение и память. . . . . 241**
*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

Введение . . . 241
10.1. Формы обучения и памяти . . . . . 242
10.2. Пластичность мозга и обучение . . . . . 246
10.3. Клеточные и молекулярные механизмы обучения и памяти . . . 250
10.4. Нейропсихология обучения и памяти . . . . . 254
Литература . . . 259

**Глава 11. Мотивация и эмоции . . . . . 260**
*Вильфрид Йениг, Нильс Бирбаумер*

Введение . . . 260
11.1. Эмоции как физиологические реакции приспособления . . . 260
11.2. Центральные представительства эмоций. . . . . 263
11.3. Радость и зависимость. . . . . 268
11.4. Половое поведение. . . . . 273
11.5. Голод . . . 275
Литература . . . 279

**Глава 12. Когнитивные функции и мышление . . . . . 281**
*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

Введение . . . 281
12.1. Церебральная асимметрия . . . . . 281
12.2. Нейронные основы коммуникации и языка . . . . . 284
12.3. Ассоциативные области неокортекса: высшие психические функции и социальное поведение . . . 287
Литература . . . 292

## III. Физиология чувств

**Глава 13. Общая физиология чувств . . . . . 294**
*Германн О. Хандверкер, Мартин Шмельц*

Введение . . . 294
13.1. Физиология органов чувств и психология восприятия . . . 294
13.2. Модальности чувств и отбор органов чувств для адекватных форм раздражения . . . . . 297
13.3. Передача информации в рецепторы и афферентные нейроны. . . . . 299
13.4. Молекулярные механизмы трансдукции. . . . . 302
13.5. Переработка информации в нейронной сети. . . . 304
13.6. Сенсорные пороги . . . . . 308
13.7. Психофизические отношения . . . . . 311
13.8. Интегративная сенсорная физиология . . . . . 314
Литература . . . 316

**Глава 14. Соматосенсорная система . . . . . 317**
*Рольф-Детлеф Трееде*

Введение . . . . . 317
14.1. Субмодальности и соматосенсорные проводящие пути . . . . . 318
14.2. Функциональные свойства соматосенсорных нейронов . . . . . 320
14.3. Механорецепция . . . . . 328
14.4. Проприоцепция . . . . . 332
14.5. Терморецепция . . . . . 335
14.6. Ноцицепция . . . . . 338
14.7. Висцерорецепция . . . . . 339
14.8. Функциональная оценка соматосенсорной системы в клинике . . . . . 341
14.9. Развитие и пластичность в зрелом возрасте . . . . 343
Литература . . . . . 344

**Глава 15. Ноцицепция и боль . . . . . 346**
*Ханс-Георг Шайбле*

Введение . . . . . 346
15.1. Субъективное ощущение боли и ноцицептивная система . . . . . 346
15.2. Периферическая ноцицептивная система . . . . . 349
15.3. Спинальная ноцицептивная система . . . . . 352
15.4. Таламокортикальная ноцицептивная система и эндогенные системы контроля боли . . . . . 355
15.5. Клинически значимые виды боли . . . . . 357
15.6. Основы терапии боли . . . . . 361
Литература . . . . . 363

**Глава 16. Коммуникация человека: слух и речь . . . 364**
*Ханс-Петер Ценнер*

Введение . . . . . 364
16.1. Ухо и звук . . . . . 364
16.2. Проведение звука во внутреннее ухо . . . . . 368
16.3. Трансдукция звука во внутреннем ухе . . . . . 370
16.4. Трансформация сигнала от чувствительной клетки к слуховому нерву . . . . . 375
16.5. Частотная избирательность: основа понимания речи . . . . . 376
16.6. Передача и обработка информации в ЦНС . . . . . 378
16.7. Голос и речь . . . . . 383
Литература . . . . . 386

**Глава 17. Чувство равновесия и восприятие движения и положения человека . . . . . 387**
*Ханс-Петер Ценнер*

Введение . . . . . 387
17.1. Органы равновесия во внутреннем ухе . . . . . 387
17.2. Чувство равновесия через измерение ускорения . . . . . 389
17.3. Центральная вестибулярная система . . . . . 392
Литература . . . . . 396

**Глава 18. Зрение и движения глаз . . . . . 397**
*Ульф Эйзель*

Введение . . . . . 397
18.1. Свет . . . . . 397
18.2. Глаз и диоптрический аппарат . . . . . 399
18.3. Рефлекторная регуляция остроты зрения и ширины зрачка . . . . . 403
18.4. Движения глаза . . . . . 406
18.5. Сетчатка: строение, прием сигнала и его обработка . . . . . 411
18.6. Психофизика восприятия светотени . . . . . 418
18.7. Обработка сигналов в зрительной системе мозга . . . . . 420
18.8. Клинически-диагностическое применение элементарной физиологии зрения . . . . . 426
18.9. Восприятие глубины пространства . . . . . 429
18.10. Восприятие цвета . . . . . 430
18.11. Нейрофизиологические основы когнитивных зрительных функций . . . . . 435
Литература . . . . . 441

**Глава 19. Вкус и обоняние . . . . . 442**
*Ханс Хатт*

Введение . . . . . 442
19.1. Строение органов вкуса и их связь с центральными структурами . . . . . 442
19.2. Вкусовые качества и обработка сигнала . . . . . 444
19.3. Свойства вкусового ощущения . . . . . 448
19.4. Строение обонятельной системы и ее центральные органы . . . . . 449
19.5. Распознавание запахов и его нейрофизиологические основы . . . . . 451
19.6. Функционально важные качества обоняния . . . . . 455
Литература . . . . . 457

## IV. Регуляция вегетативных функций

**Глава 20. Вегетативная нервная система . . . . . 460**
*Вильфрид Йениг*

Введение . . . . . 460
20.1. Периферическая вегетативная нервная система: симпатический и парасимпатический отделы . . . . . 460
20.2. Медиаторы и их рецепторы в симпатическом и парасимпатическом отделах . . . . . 465

20.3. Передача сигнала в периферической симпатической и парасимпатической нервной системе . . . . . 468
20.4. Энтеральная нервная система . . . . . 473
20.5. Организация вегетативной нервной системы в спинном мозге . . . . . 475
20.6. Организация вегетативной нервной системы в нижнем стволе мозга . . . . . 479
20.7. Мочеиспускание и дефекация . . . . . 481
20.8. Генитальные рефлексы . . . . . 485
20.9. Гипоталамус . . . . . 489
Литература . . . . . 495

**Глава 21. Гормоны . . . . . 496**
*Флориан Ланг*

Введение . . . . . 496
21.1. Общие аспекты эндокринной регуляции . . . . . 496
21.2. Гипоталамус и гипофиз . . . . . 502
21.3. Гормоны щитовидной железы . . . . . 507
21.4. Гормоны поджелудочной железы . . . . . 510
21.5. Гормоны коры надпочечников . . . . . 515
Литература . . . . . 523

**Глава 22. Размножение . . . . . 524**
*Фридерика Верни, Штефан Шлатт*

Введение . . . . . 524
22.1. Развитие зародыша и стволовые клетки . . . . . 524
22.2. Эндокринная регуляция репродуктивных органов: гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось . . . . . 526
22.3. Репродуктивные функции мужчины . . . . . 529
22.4. Репродуктивные функции женщины . . . . . 531
22.5. Репродуктивные функции в жизненном цикле . . . 536
Литература . . . . . 537

# I

# ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

**ГЛАВА 1.** ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ КЛЕТКИ

**ГЛАВА 2.** ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

**ГЛАВА 3.** ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ И ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТКАНИ

**ГЛАВА 4.** ОСНОВЫ КЛЕТОЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ

**ГЛАВА 5.** СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА

**ГЛАВА 6.** МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

# Глава 1

# Основы физиологии клетки

*Ханс Оберляйтнер*

## Введение

Сколько клеток в организме человека? Примерно 25 трлн ($25 \times 10^{12}$) красных кровяных клеток (эритроцитов) транспортируют кислород воздуха из легких в ткани. Еще 75 трлн клеток выполняют другие функции; в совокупности насчитывается около 100 трлн клеток. Хотя разные клетки существенно отличаются друг от друга, у них есть нечто общее: все они нуждаются в кислороде. Любая пища (будь то пицца, колбаса, шоколад и т. д.) преобразуется в энергию, а продукты распада выделяются в окружающую тканевую жидкость. Клетки живут до тех пор, пока имеют достаточно энергетических субстратов, воды, разнообразных ионов и строительных веществ.

Внутриклеточная жидкость существенно отличается от внеклеточной. Жидкость, окружающая клетки, обеспечивает контакт с внешним миром, тогда как от внутренней среды зависят функции клетки. Таким образом, у всех клеток принципиально единая организация. Однако при этом клетка определенного типа обладает особыми свойствами, обеспечивающими ее специфическую функцию. Мышечная клетка сокращается, нервная клетка передает информацию, а почечная клетка транспортирует вещества.

## 1.1. Состав клетки

### *Химические компоненты*

! Вода, электролиты, белки, липиды и углеводы — химические компоненты клетки.

**Вода.** До 70–85% содержимого клетки составляет вода. В ней химически растворены многие вещества клетки. Некоторые из них находятся во взвешенном состоянии в виде крупных частиц. Химические реакции между растворенными веществами происходят или в свободной воде, или в поверхностных клеточных структурах, например в мембранах.

**Ионы.** Ионы образуются из солей, кристаллическую структуру которых разрушает вода. Дипольные молекулы воды окружают ионы, обеспечивая их растворимость. Благодаря электрическим зарядам ионы (греч. *ion* — странник) перемещаются в электрическом поле. Будучи маленькими подвижными клеточными элементами (размеры иона вместе с водной оболочкой около 100 пм в зависимости от природы иона), ионы создают предпосылки для химических взаимодействий между крупными органическими молекулами (их размеры достигают 1–10 нм в зависимости от молекулы).

**Белки.** Эти компоненты составляют 10–20% клеточной массы. Различают две категории белков: структурные и глобулярные.

**Структурные белки** обычно представляют собой филаменты (нити, длина которых измеряется в микрометрах, а толщина — в нанометрах), состоящие из многих отдельных молекул (100–10 000 мономеров) одного и того же типа. Все клетки принципиально сходны по строению и химическому составу, но в зависимости от выполняемых функций имеют дополнительные особенности. Структурные белки определяют чрезвычайное разнообразие **формы клеток** (**рис. 1.1**). Приведем примеры: для переносящих кислород дисковидных эритроцитов характерна двояковогнутая форма; транспортирующие соли эпителиальные клетки имеют выступающие реснички и щеточные каемки; у передающих информацию нервных клеток длина аксонов может составлять более метра. Конечно, форма и функции здесь неразделимы. Например, актиновые и миозиновые филаменты придают мышечным клеткам

удлиненную форму и обеспечивают сократительную функцию.

**Глобулярные белки** — совершенно иной тип белков. Они имеют округлую форму (диаметр около 1–10 нм), встречаются в основном по одному или небольшими группами. Часто выполняют функции ферментов, участвуя в химических внутриклеточных процессах. Глобулярные белки закреплены в мембранах или свободно перемещаются в жидкой внутриклеточной среде. В пространственной организации клетки они, образно говоря, служат усердными компетентными работниками, без которых жизнь была бы невозможна.

**Липиды.** Это несколько типов соединений, объединенных общим свойством: они растворяются не в воде, а в жирах. К таким важным представителям липидов, как фосфолипиды и холестерин, принадлежит примерно 2% общей клеточной массы. Вследствие своей нерастворимости в воде они объединяются в крупные структуры, создающие эффективные барьеры. Именно они образуют липидоподобную плазматическую мембрану, отделяющую клетку от внешней среды, а также разграничивают внутреннее пространство клетки на компартменты. Лишь благодаря таким полым функциональным образованиям, как эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и клеточное ядро, возможно упорядоченное осуществление метаболических процессов.

В числе других липидов следует назвать нейтральные жиры — **триглицериды**. В адипоцитах (жировых клетках) им принадлежит до 90% клеточной массы. Вода здесь почти полностью вытеснена. Это важные энергозапасающие вещества, используемые по необходимости.

**Углеводы.** Во всех клетках есть легкодоступные энергозапасающие соединения в виде углеводов (около 1% общей клеточной массы). В мышцах они составляют 3%, в печени — даже 6%. Гликоген, полимер в виде цепочки из молекул глюкозы, служит энергетическим резервом; в случае потребности он сразу расщепляется на отдельные молекулы глюкозы. Углеводы сами по себе не образуют более сложных структурных элементов клетки, но функционируют в сочетании с белками. Они входят в состав молекул гликопротеинов в виде более или менее длинных боковых углеводных цепей, определяющих функции этих белков. Вновь синтезированные глобулярные белки находят свое место, например в составе клеточной мембраны, лишь с помощью этих боковых углеводных цепей, подобных антеннам.

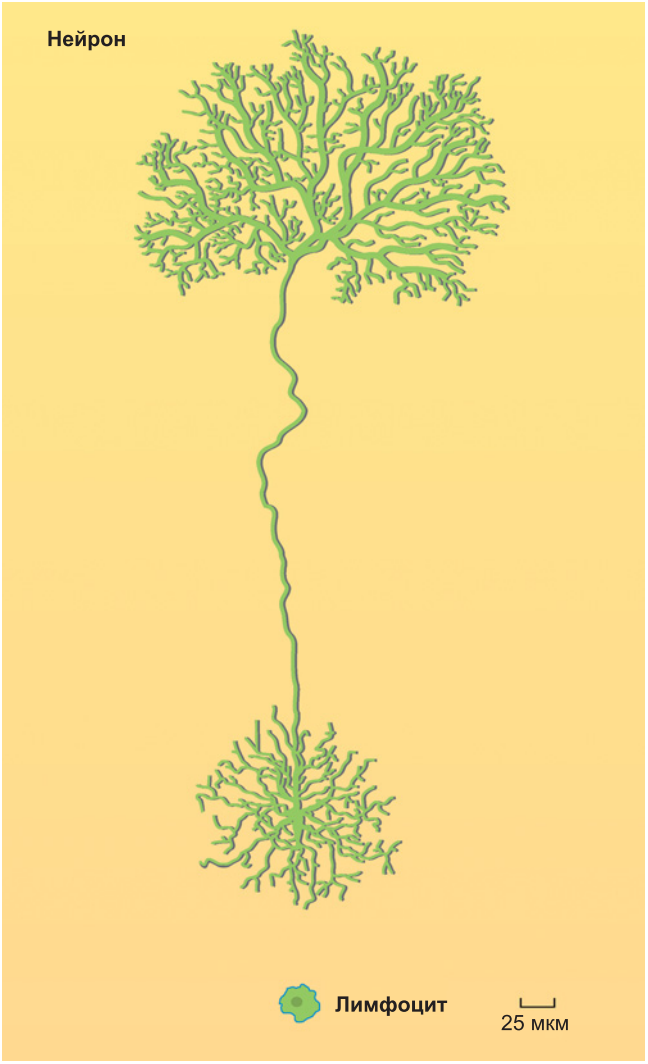



**Рис. 1.1. Сопоставление общей структуры нервной клетки и клетки крови.** Нейрон принадлежит сетчатке глаза. Лимфоцит сформировался в костном мозге. Обе клетки содержат по одному клеточному ядру с одними и теми же генами. Различия структуры той и другой клетки обусловлены только разной активностью генов.

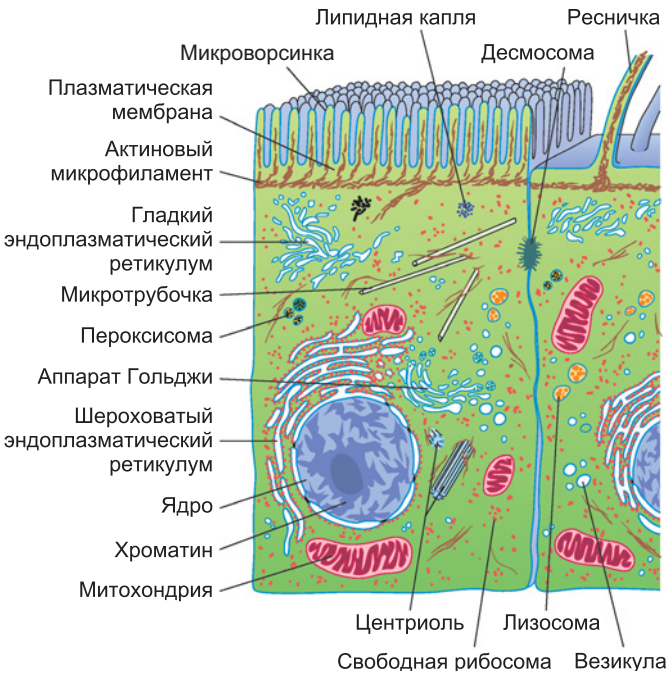


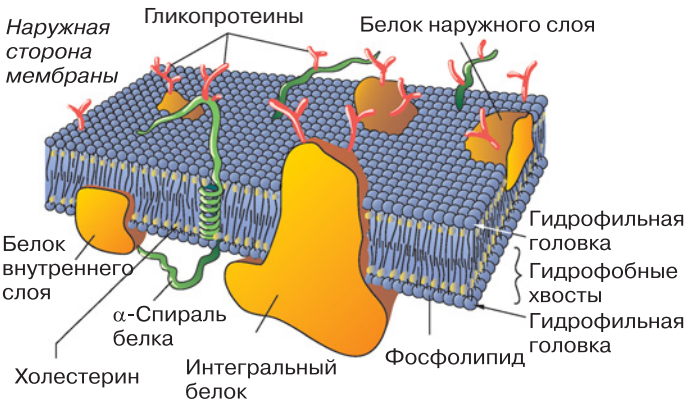

**Рис. 1.2. Общая структура клетки с ее органеллами** (на примере клетки эпителия).

## *Биомембраны*

**!** Клетка окружена мембраной, специфическое строение которой определяет ее функции.

После того как мы кратко рассмотрели химический состав клетки (**рис. 1.2**) и идентифицировали некоторые важные компоненты, обратим внимание на клеточную поверхность.

**Клеточная мембрана.** Каждую клетку окружает мембрана толщиной примерно 5 нм. Она состоит из белков (55%), фосфолипидов (25%), холестерина (13%), прочих липидов (4%), а также углеводов (3%). Конечно, эти цифры лишь усредненные значения, так как в каждом случае набор липидов специфичен. На **рис. 1.3** схематично показано строение клеточной (плазматической) мембраны. Ее основа — **двойной слой липидов** (липидный бислой). Каждый из двух параллельно расположенных слоев состоит из плотно прилегающих друг к другу липидных молекул; они покрывают клетку, отделяя ее от внешней среды как физически, так и функционально.



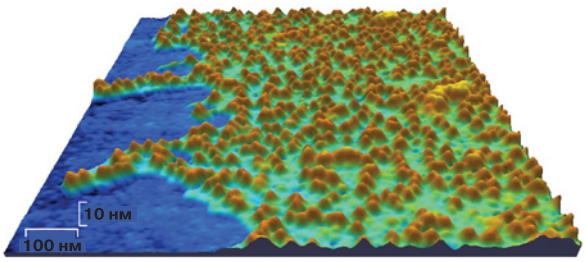




**Рис. 1.3. Плазматическая мембрана.** *Вверху*: фосфолипидный бислой содержит белки, которые либо пронизывают его (интегральные белки), либо их местоположение ограничено только наружным или внутренним слоем (периферические белки). *Внизу*: фрагмент реальной клеточной мембраны. Мембрана пластична, т. е. в живой клетке она постоянно меняет форму, а отдельные белки (ионные каналы, рецепторы, ферменты) появляются и исчезают. Изображение получено при помощи атомно-силового микроскопа

**Фосфолипиды.** Гидрофильная головка каждой молекулы фосфолипидов обращена кнаружи в водную среду межклеточного пространства, а гидрофобный хвост — к середине липидного бислоя навстречу другому параллельному слою. Присутствие таких **амфифильных молекул** (имеющих «сродство» одновременно к воде и к жирам) позволяет достигать сразу две цели: с одной стороны, клетка может беспрепятственно взаимодействовать со всеми веществами окружающей ее водной среды, а с другой — создает плотный барьер для защиты своей внутренней среды. Хотя вода и растворенные в ней вещества не могут проникнуть через барьер, это легко осуществляют жирорастворимые соединения, такие как кислород, углекислый газ и спирты.

**Текучесть.** Особое свойство липидной мембраны — ее чрезвычайная текучесть, или подвижность. Непрерывные изменения формы клеток, связанные с их перемещениями (**миграцией клеток**), делением (**клеточным митозом**), укорачиванием (**сокращением**), не сопровождаются растяжением мембраны (изменением местоположения фосфолипидов). В действительности мембрана сама перетекает туда, где требуется, поскольку она обладает собственным стабилизатором — холестерином.

**Мембранные белки.** На рис. 1.3 представлены причудливые образования, плавающие в липидном бислое, подобно айсбергам в океане. Это мембранные белки, большей частью гликопротеины. Различают два вида мембранных белков.

- **Интегральные белки** пронизывают бислой мембраны насквозь, многие из них представляют собой структуры типа каналов (поры), через которые между внешним и внутриклеточным пространствами могут диффундировать в обоих направлениях молекулы воды или водорастворимые вещества, например ионы. Благодаря своим внутримолекулярным особенностям эти белковые каналы селективны, т. е. они пропускают вещества выборочно. Другие интегральные белки выполняют функции **молекул-переносчиков**. Они связывают и переносят вещества (например, сахара) через липидный слой, который иначе был бы для этих соединений непроницаем. Иногда транспорт направлен против диффузии, и тогда он называется **активным транспортом**. Основу его составляют интегральные мембранные белки — так называемые мембранные насосы (помпы). Поскольку активный транспорт потребляет энергию расщепления богатых энергией субстратов (таких как **АТФ**), белки-насосы одновременно являются ферментами (АТФазами).
- **Периферические белки** прочно закреплены в мембране гидрофобными боковыми цепями своих молекул, пронизывая ее, но не насквозь. Большей частью они находятся на внутренней стороне клеточной мембраны, часто в непосредственной близости от интегральных белков

клетки. Периферические белки часто обладают **ферментативными свойствами,** выполняя роль посредников между интегральными белками и другими внутриклеточными соединениями.

**Гликокаликс.** Мембранные углеводы почти всегда встречаются в сочетании с белками или липидами в виде гликопротеинов или гликолипидов. Большинство интегральных белков — гликопротеины, однако не менее 10% липидов тоже снабжены боковыми углеводными цепями. Подобно «нанометровым **антеннам**», углеводные цепи выступают от поверхности клетки во внеклеточное пространство. Другие углеводные соединения, заякоренные на боковых цепях белковых молекул, так называемые **протеогликаны**, более или менее свободно распределены на внешней стороне клеточной мембраны. Таким образом образуется углеводная оболочка клетки, или гликокаликс.

Гликокаликс выполняет ряд важных функций. Многие углеводные остатки несут **отрицательные заряды**, благодаря чему клетка может держать на расстоянии приближающиеся к ней другие отрицательно заряженные объекты. И наоборот, если гликокаликс другой клетки окажется комплементарным, может происходить сцепление клеток между собой. Некоторые микроскопические углеводные «антенны» служат **рецепторами** пептидных гормонов, например инсулина. В результате взаимодействия гормона с рецептором активируются ближайшие белки внутри клетки; в итоге запускаются внутриклеточные каскады ферментативных реакций (см. 1.1).

### *Цитоплазма*

**!** Цитоплазма содержит частицы и органеллы размером от нескольких нанометров до микрометров; прозрачная жидкость, в которой расположены эти структуры, называется цитозолем.

**Цитоплазма и цитозоль.** Под клеточной мембраной находится цитоплазма, в которой плотно упакованы жизненно важные клеточные структуры. Если их удалить, останется цитозоль — жидкость, содержащая свободные органические молекулы и неорганические ионы.

**Эндоплазматический ретикулум.** Часть внутриклеточного пространства, особенно вблизи клеточного ядра, заполнена густой трехмерной **сетью** тонких канальцев — эндоплазматическим ретикулумом (ЭР) (**рис. 1.4**). Стенки канальцев во многом сходны с клеточной мембраной и состоят из двух слоев, в которых находятся интегральные белки. Общая поверхность сети чрезвычайно велика. Она может превышать поверхность клетки в 40 раз (например, в клетках печени). Просвет канальцев заполнен эндоплазматическим матриксом — водянистой средой, которая существенно отличается от цитозоля.

**Строение эндоплазматического ретикулума**. Мембрана ЭР составляет единое целое с ядерной оболочкой, так что сеть канальцев вокруг клеточного ядра сообщается с **перинуклеарным пространством** ядерной оболочки. При участии непрерывно изменяющегося переплетения канальцев распределяются вещества внутри клетки. На обширной поверхности ЭР находятся разнообразные ферменты, выполняющие в клеточной «машине» важные метаболические функции. На внешней стороне мембраны значительной части эндоплазматического ретикулума размещены многочисленные **рибосомы** — крупные гранулы размером около 50 нм. Эту часть ЭР называют гранулярным, или шероховатым, ретикулумом. Рибосомы состоят из рибонуклеиновых кислот и белков. Их задача — синтез новых белковых молекул. Там, где внешняя сторона мембраны лишена рибосом, ЭР называется гладким или агранулярным. Здесь синтезируются липиды и происходят другие ферментативные процессы.

### 1.1. *«Укус» скорпиона*

Студенты-медики 4-го семестра Райнер и Флориан, путешествуя по Сахаре, для защиты от ветра выбрали место ночлега у подножия большой песчаной дюны. Когда утром Флориан стал надевать ботинки, стоявшие возле его спального мешка, он внезапно ощутил резкий укол в ступню. Инстинктивно выдернув ногу из ботинка, он успел заметить скрывшегося в песке бледно-желтого скорпиона размером с большой палец. Одновременно студент почувствовал усиление боли, и его охватил страх.

**Патофизиология.** Яды скорпионов, в том числе желтого скорпиона (*Leirus quinquestriatus*), представляют собой смесь небольших белковых молекул, взаимодействующих с белками биологических мембран. Эти токсины (например, **иберiотоксин**) блокируют ионные каналы (**$Ca^{2+}$-активируемые калиевые каналы**, потенциалзависимые натриевые каналы и т. д.), нарушая клеточные функции. Особенно сильно страдает распространение импульсов в нервной системе. К тому же другие компоненты ядовитой смеси повышают проницаемость стенок кровеносных сосудов, так что вода выходит из сосудистого русла (появляются отеки).

**Симптомы.** Через несколько минут у Флориана возникла сильная боль, нога опухла и покраснела (**воспалительный отек**). Сердце стало сокращаться нерегулярно (**аритмия сердца**). Флориан побледнел (сужение сосудов кожи) и взмок от пота (**симпатический тонус**), возникла угроза потери сознания (нарушение функции синапсов в головном и спинном мозге).

**Лечение.** Райнер не потерял самообладания. Заметив признаки шока (учащенный неравномерный пульс, влажный лоб, нарастающую спутанность сознания), он сразу же сделал другу внутривенное вливание изотонического раствора хлористого натрия и инъекцию **диазепама** (седативное, противотревожное средство) из аптечки неотложной помощи. Затем немедленно проветрил джип, разместил друга на заднем сиденье и повез его в ближайший населенный пункт в оазисе. Там Флориану были сделаны дополнительные инъекции, обеспечена поддержи-

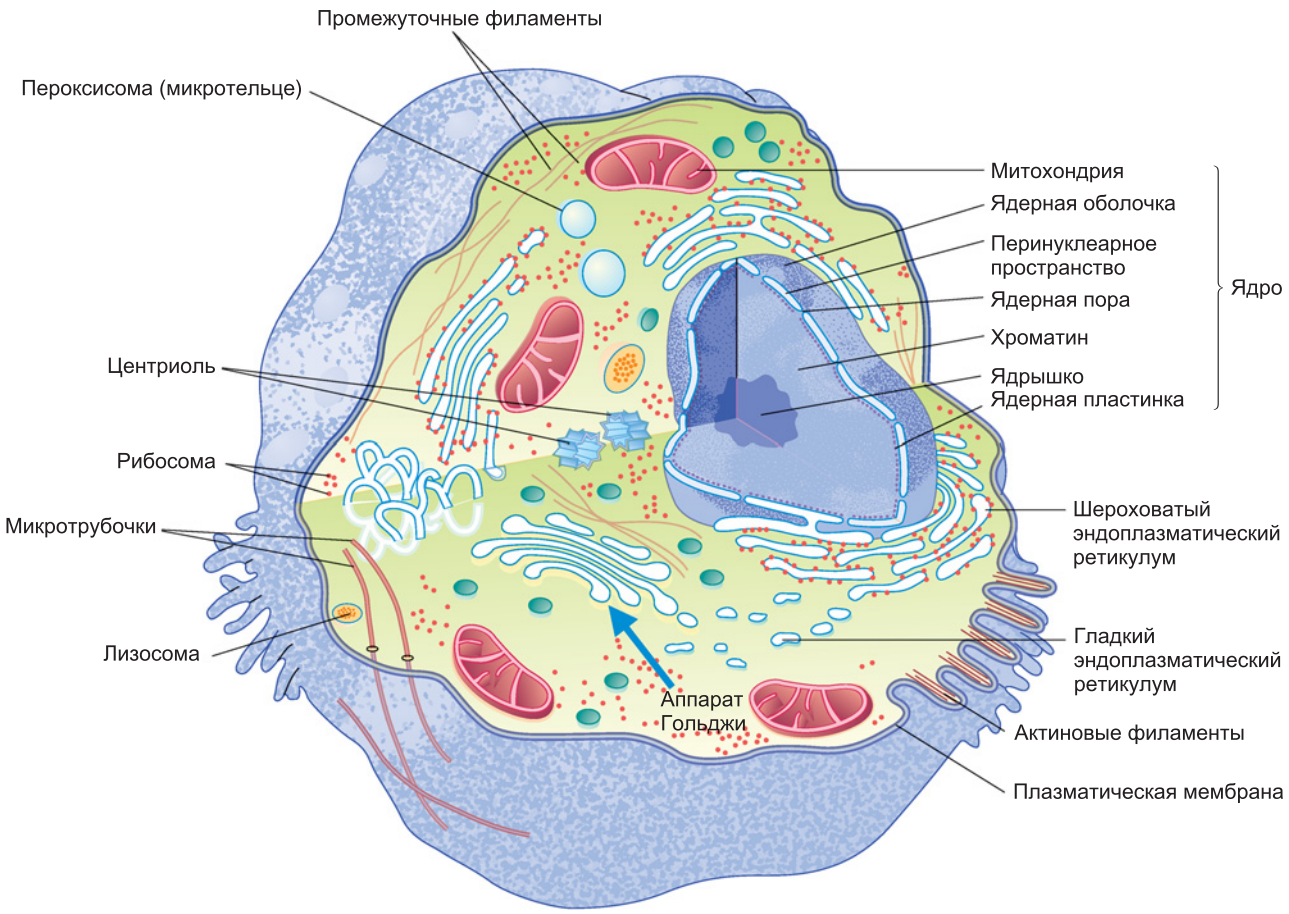



**Рис. 1.4. Клетка: ядро, ядерная оболочка, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи.** Ядерная оболочка ассоциируется с эндоплазматическим ретикулумом. Она состоит из двух слоев, между которыми имеются промежутки — цистерны. Эндоплазматический ретикулум (ЭР) частично покрыт рибосомами (шероховатый ЭР), а частично свободен от них (гладкий ЭР). Аппарат Гольджи представляет собой «стопки» ограниченных мембранами полостей, от которых постоянно отпочковываются маленькие вздутия (везикулы). Последние содержат различные жизненно важные молекулы (например инсулин) и готовы к экзоцитозу. (По данным: Löffler, Petrides, 2002.)

вающая сердце медикаментозная терапия (**антиаритмические средства**), введены **диуретики,** чтобы устранить скопление воды в тканях мозга (предотвратить отек мозга) и в легочных альвеолах (не допустить отека легких). Эта симптоматическая терапия спасла ему жизнь. Через неделю Флориан снова сидел в джипе рядом со своим другом Райнером.

**Аппарат Гольджи.** Аппарат Гольджи можно считать «близким родственником» ЭР. Он состоит из цистерн — свободных от рибосом плоских мембранных мешочков, уложенных стопками у полюса клеточного ядра. Аппарат Гольджи (рис. 1.4) особенно хорошо развит в **секреторных клетках**. Он расположен на той стороне клетки, где из нее выделяется соответствующее вещество. Аппарат Гольджи и ЭР интенсивно сообщаются друг с другом. От ЭР постоянно отпочковываются мелкие **транспортные везикулы** (ЭР-везикулы), чтобы вскоре объединиться с аппаратом Гольджи. Таким образом вещества переходят из ЭР в аппарат Гольджи.

**Лизосомы.** Эти пузырьковидные (везикулярные) образования отпочковываются от цистерн аппарата Гольджи и затем распределяются по всей цитоплазме. Они функционируют в качестве внутриклеточной пищеварительной системы, переваривая поврежденные структуры самой клетки, экзогенные питательные частицы и нежелательный чужеродный материал, например бактерии. Размеры лизосом значительно варьируют. Поскольку их диаметр составляет 250–750 нм, они различимы в лабораторном световом микроскопе хорошего качества. Каждая лизосома окружена мембраной — классическим липидным бислоем. В лизосомах много мелких гранул размером 5–8 нм. Это скопления более чем 40 пищеварительных ферментов (**гидролаз**). Они способны расщеплять белки до аминокислот, гликоген до глюкозы, а жиры до жирных кислот и глицерина.

Непосредственная функция **мембраны лизосом** — предотвращение прямого контакта гидролитических ферментов с внутренними структурами

клетки. Иначе последовало бы самопереваривание и гибель клетки. Вместе с тем в нормальных физиологических условиях ферменты лизосом могут использоваться для расщепления собственных полимеров клетки. При этом из длинных цепей крупных молекул образуется множество мелких молекул сахаров и аминокислот, которые могут быть удалены из клетки с помощью специфических механизмов или же участвовать в регуляции клеточного объема в качестве осмотически активных частиц.

**Пероксисомы.** Несмотря на их сходство с лизосомами, пероксисомы имеют два важных отличия.

- Отделяются не от аппарата Гольджи, а от гладкого ЭР либо образуются путем самовоспроизведения.
- Содержат не гидролазы, а **оксидазы**. Под действием этих ферментов при разрушении нежелательного органического материала возникает побочный продукт с высокой реакционной способностью, а именно перекись водорода ($H_2O_2$). С участием **каталазы**, одного из окислительных ферментов пероксисом, $H_2O_2$ окисляет чужеродные вещества, которые могут быть опасными для клетки.

### *Ядро — библиотека клетки*

> **!** Каждая клетка нашего организма содержит генетическую информацию, которую хранит клеточное ядро подобно жесткому диску.

**Ядро.** Для клетки ядро (**рис. 1.5**) служит «библиотекой». Оно содержит большое число молекул **ДНК**, составляющих наши гены. В генах заложены планы построения структурных белков клетки, а также ферментов цитоплазмы, контролирующих все клеточные процессы. Кроме того, гены управляют репродукцией. Первым ее этапом является воспроизведение самого гена, т. е. молекула ДНК удваивается с образованием двойного набора хромосом. На следующем этапе клетка делится на две дочерние (**митоз**), каждая из которых содержит обычный набор хромосом.

Клеточное ядро всегда находится в более или менее активном состоянии. В периоды между митозами гены постоянно транскрибируются; их копии, **РНК-транскрипты**, отправляются из ядра в рибосомы цитоплазмы, чтобы там посредством трансляции превратиться в белки. В процессе митоза вид ядра изменяется. **Хроматин**, который выглядел неструктурированным, преобразуется в высокоструктурированные хромосомы; через несколько минут они выстраиваются в обычный **набор хромосом** в каждой из дочерних клеток и в них создается ядерный хроматин. Как известно, способностью к делению обладают почти все клетки нашего организма, от часто делящихся клеток крови до очень редко делящихся мышечных клеток.

**Ядерная оболочка. Интерфазное ядро** окружено ядерной оболочкой, которая происходит от ЭР и остается соединенной с ним. Ядерная оболочка состоит из двух мембран; они всегда построены по тому же принципу, что и плазматическая мембрана (липидный бислой), и тесно примыкает к ядру. Между двумя слоями (внешней и внутренней ядерными мембранами) находится так называемое перинуклеарное пространство, щель в несколько нанометров шириной, которая, ко всему прочему, служит для клетки резервуаром $Ca^{2+}$. В основном ядерная оболочка является барьером, отделяющим цитоплазму от нуклеоплазмы.

**Ядерные поры.** Так называются крупные белковые комплексы (рис. 1.5), обеспечивающие жизненно важные пути сообщения между цитозолем и клеточным ядром. Эти надмолекулярные структуры с молекулярной массой ~120 МДа (1 МДа = = 1000 кДа) состоят более чем из 100 белковых молекул и образуют **центральный транспортный канал** для макромолекул. Ядерные поры (наружный диаметр ~100 нм, длина ~60 нм) пронизывают два слоя ядерной оболочки и транспортируют вещества в обоих направлениях, например макромолекулы (полимеразы, рецепторы гормонов, факторы транскрипции) — из цитоплазмы в нуклеоплазму, а мРНК (относительно недавно транскрибированные) — в противоположном направлении. Эти транспортные процессы осуществляются через центральный канал каждой поры с потреблением энергии, которая, как обычно, вырабатывается из АТФ или ГТФ. Небольшие молекулы (их максимальные размеры ~40 кДа) диффундируют через центральные каналы диаметром ~8 нм. Прохождение больших молекул, например экспорт несущих мРНК **рибонуклеопротеинов** (~800 кДа), требует значительных конформационных изменений самих ядерных пор, так что центральный канал поры может расширяться до 40 нм.

**Ионная среда**. В жизненном цикле клетки есть такие физиологические состояния, когда ядерные поры совершенно непроницаемы даже для ионов. Подобные явления носят локальный характер. По-видимому, их функциональная роль заключается в создании кратковременного ионного градиента между цитоплазмой и нуклеоплазмой. Эта местная «особая среда» необходима для **транскрипции** специфических генов данного участка ядра. Ядерные оболочки некоторых типов соматических клеток нашего организма имеют ~ 1000–4000 пор. В способных к оплодотворению яйцеклетках количество ядерных пор на одно ядро гораздо больше (1–40 млн пор на ядро). Скорость транспорта макромолекул через индивидуальную ядерную пору соответствует примерно одной молекуле в секунду. Таким образом, ядерная оболочка представляет собой некий **пластичный барьер**: при митозе он полностью растворяется, а во время интерфазы действует как селективный барьер, который с помощью ядерных пор в значительной мере управляет экспрессией генов.

**Ядрышки.** Ядра большинства клеток нашего организма содержат одно или несколько ядрышек. Эти компактные на вид структуры лишены ограничивающей мембраны. Они состоят в основном из **РНК** и **рибосомных белков**. При усиленном синтезе белка число ядрышек значительно увеличивается. Формирование ядрышек — исключительная функция клеточного ядра. В фазе транскрипции образуется мРНК, которая частично депонируется в ядрышках, а частично перемещается в рибосомы цитоплазмы. Там образуются зрелые рибосомы и синтезируются белки.

**Генная терапия.** После расшифровки **генома человека** биологи и медики объединяют усилия в поиске методов включения специфических генов в интактные дифференцированные клетки человеческого организма. Эти гены должны заместить патологические (мутировавшие) гены и нормализовать функции клеток. Например можно ввести в легкие аэрозоль, который вместе с молекулами-носителями содержит гены, кодирующие конкретный мембранный белок **(CFTR-белок)** слизистой оболочки бронхов. Но поскольку гены проявляют активность, только когда они находятся в ядрах **клеток бронхиального эпителия,** им нужно преодолеть барьер ядерной оболочки. Гены, доставленные извне, на это не способны, так как в их молекулярной структуре отсутствует опознавательный признак, утверждающий их «молекулярную компетенцию». Поэтому сейчас

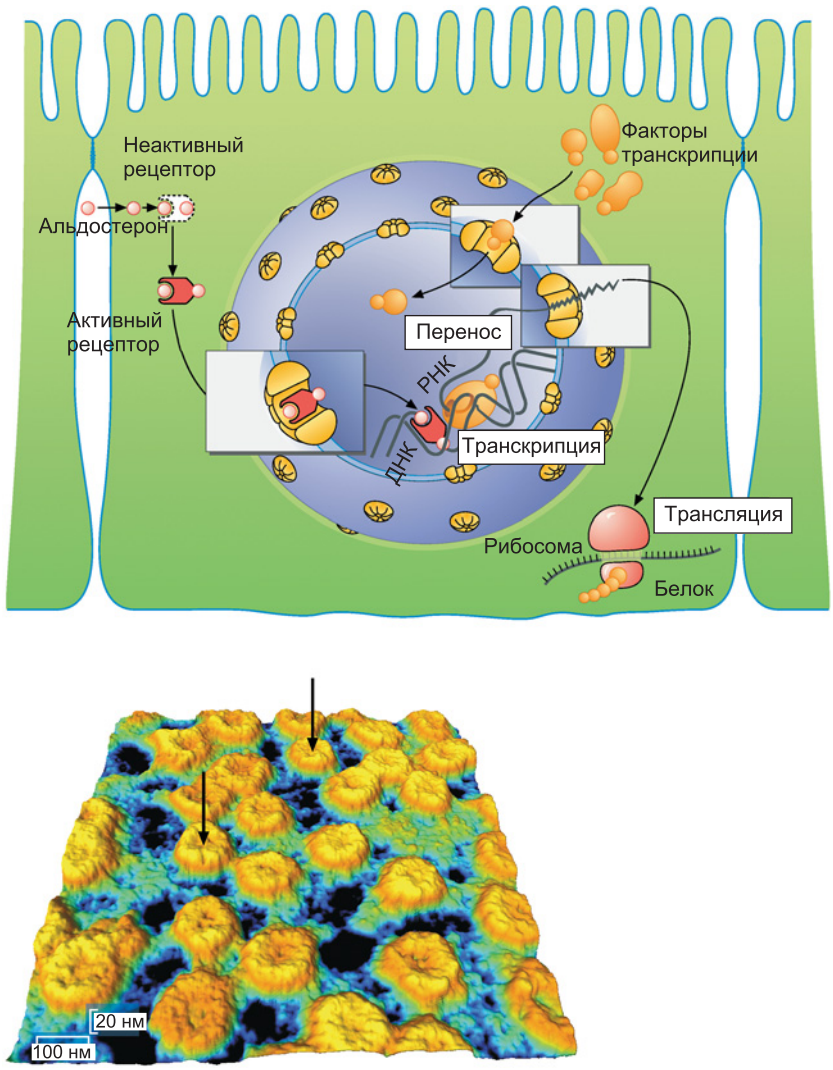



**Рис. 1.5. Ядро в эпителиальной клетке.** *Вверху*: функция клеточного ядра прослежена на примере судьбы альдостерона, липофильного стероидного гормона, легко проникающего в клетку. Этот гормон после активации его цитозольного рецептора поступает через ядерные поры в клетку. Происходит копирование определенных участков ДНК (транскрипция), которые через ядерные поры поступают в цитозоль, где на рибосомах синтезируются белки (трансляция). *Внизу*: фрагмент ядерной оболочки. Видны ядерные поры (наружный диаметр примерно 100 нм. Через их центральные отверстия (отмечены стрелками) рецепторы и другие макромолекулы проникают в ядро или выходят из него. Ядерные поры представляют собой селективные фильтры, от которых зависит, какие молекулы могут поступать в клеточное ядро, а какие выводятся наружу. Изображение получено при помощи атомно-силового микроскопа

интенсивно исследуются возможные факторы **расширения ядерных пор** — увеличения диаметра их наружного отверстия настолько, чтобы чужеродные гены временно получили доступ к ядру. Сведения о том, что на пропускную способность ядерных пор могут влиять различные собственные гормоны организма (например, **глюкокортикоиды**), открывают для генной терапии новые перспективы.

### Коротко

**Состав клетки**

Хотя клетки нашего организма существенно варьируют по размерам, форме и функциям, они имеют принципиально сходную организацию. Каждая клетка окружена **плазматической мембраной**, которая предохраняет содержимое клетки от воздействия внешней среды. Сообщение между клеткой и внеклеточным пространством осуществляется посредством множества мембранных белков, выполняющих специфические задачи. Весь объем клетки заполняет **цитоплазма**. Помимо воды, свободных ионов и органических молекул она содержит ряд жизненно важных структур. В центре находится **клеточное ядро**, которое хранит всю генетическую информацию индивидуума. Доступ к генам регулируют поры ядерной оболочки. Ядро окружено сетью канальцев, мембран и везикул — это **эндоплазматический ретикулум**, **аппарат Гольджи** и **лизосомы**. В них происходит синтез белковых молекул и ферментативное расщепление излишних органических молекул. Таким образом, каждая клетка представляет собой самостоятельное живое образование, способное воспринимать и перерабатывать внешние сигналы.

## 1.2. Цитоскелет и клеточная динамика

### *Каркас живой клетки*

**!** Всем клеткам в процессе их роста, деления, адаптирования к новой среде постоянно нужна реорганизация их содержимого; эту задачу выполняет цитоскелет — динамическая система филаментов.

Цитоскелет включает в себя три основных компонента: **актиновые филаменты**, **микротрубочки** и **промежуточные филаменты** (рис. 1.6).

**Актин.** Актиновые филаменты представляют собой двухцепочечные спиралевидные полимеры белка актина. Это гибкие структуры диаметром 4–9 нм в виде линейных пучков, двухмерных сетей и трехмерных гелей. Хотя актиновые филаменты встречаются в клетке повсеместно, сосредоточены они непосредственно под клеточной мембраной, кортексом клетки. **Актиновые филаменты** определяют форму клетки и играют решающую роль в **движении клеток**. Однако во взаимодействии актина с другими конструктивными элементами клетки участвует много *дополнительных* (*вспомогательных*) *белков*, в том числе **моторные белки**, которые перемещают либо органеллы вдоль филаментов, либо сами филаменты.

**Микротрубочки.** Это длинные неветвящиеся цилиндры из белка тубулина. Их наружный диаметр ~25 нм, и они намного прочнее, чем актиновые филаменты. Все микротрубочки одним своим концом прикреплены к центросоме (клеточному «центру организации микротрубочек»), от которой они берут начало. Обычно центросома расположена вблизи ядра. Микротрубочкам принадлежит исключительная роль в клеточном делении: они образуют биполярное **митотическое веретено**, в средней части которого находятся хромосомы (см. 1.2). Кроме того, они могут формировать подвижные клеточные выросты (реснички) на поверхности клеток, а также создают вдоль аксонов длинные прямые стержни, которые обеспечивают перемещение материала из тела клетки (сомы) на периферию (аксонный транспорт).

**Промежуточные филаменты.** Это волокна диаметром около 10 нм, перевитые наподобие веревки. Они принадлежат большому разнородному семейству и построены из различных белковых

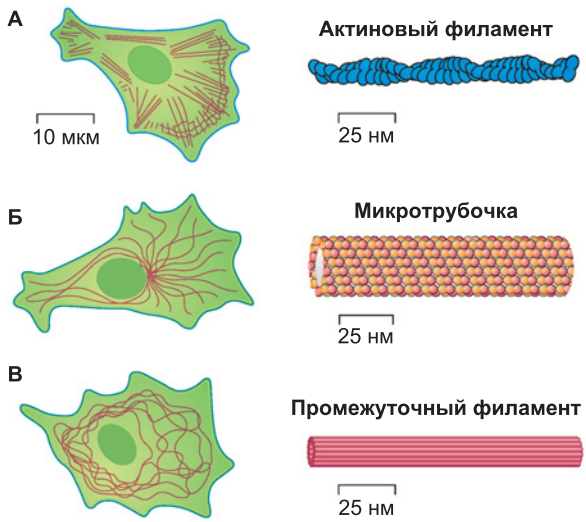



**Рис. 1.6. Филаменты цитоскелета. А.** Актиновые филаменты представляют собой двухцепочечные спиральные полимеры белка актина. Эти гибкие структуры диаметром 5–9 нм образуют и трехмерные гели. Актиновые филаменты в основном располагаются непосредственно под клеточной мембраной. **Б.** Микротрубочки — длинные цилиндры из белка тубулина, диаметром примерно 25 нм, более жесткие, чем актиновые филаменты. Вытянутые микротрубочки прикрепляются к концам центросомы. **В.** Промежуточные филаменты — это линейные волокна диаметром примерно 10 нм. Они построены из белков промежуточных филаментов и придают клеткам механическую прочность

молекул. На внутренней стороне оболочки ядра клетки промежуточные филаменты образуют густую сеть, так называемую **ядерную пластинку**, которая охватывает ДНК наподобие защитной оболочки. Кроме того, из промежуточных филаментов состоит крупноячеистая цитоплазматическая сеть, придающая клетке механическую прочность. В эпителии такая сеть распространяется даже между клетками, обеспечивая эпителиальной ткани очень высокую надежность. Примерами могут служить ситуации, требующие значительного растяжения ткани: прохождение пищи через кишечник (задействованы клетки слизистой оболочки кишечника), опорожнение мочевого пузыря (эпителиальные клетки мочевого пузыря), увеличение площади кожи живота во время беременности (клетки эпидермиса).

### 1.2. *Отравление колхицином*

Колхицин — яд безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*). Отравление случается большей частью у детей (которые берут в рот стебли растения) либо в результате терапевтической передозировки при лечении подагры.

**Патология.** Связываясь с белками микротрубочек, колхицин ингибирует внутриклеточный транспорт и деление клеток (митотический яд).

Терапевтическое применение при подагре может сопровождаться накоплением мочевой кислоты в организме. В низких дозах колхицин подавляет захват фагоцитами кристаллов мочевой кислоты в тканях, подавляя таким образом воспалительный процесс.

**Побочное действие.** В более высоких дозах колхицин обладает антимитотическим действием, которое прежде всего затрагивает быстро делящиеся клетки эпителия и кроветворной системы. Это приводит к кровотечениям, диарее и нарушениям дыхания.

## *Моторные белки*

**!** Моторные белки ассоциированы с цитоскелетом и транспортируют необходимые материалы в определенные участки клетки; транспорт происходит с затратой энергии, которую поставляет АТФ.

**Молекулярные двигатели.** Моторные белки — замечательные в своем роде молекулы, связанные с цитоскелетом (**рис. 1.7**). Снабжаемые энергией АТФ, они передвигаются вдоль филаментов цитоскелета. Существуют десятки различных **моторных (двигательных) белков**. Они различаются тем, что связываются с филаментом лишь одного типа, движутся по клетке только в конкретных направлениях, транспортируют определенный материал. Одни моторные белки перемещают митохондрии, стопки мембран аппарата Гольджи и секреторные везикулы на свойственные им места. Другие изменяют относительное расположение филаментов цитоскелета; в результате развивается механическое усилие, которое в конечном счете приводит к сокращению мышц, биению ресничек или делению клеток.

Моторные белки цитоскелета присоединяются к соответствующим филаментам посредством **головного домена,** который связывается с АТФ, инициируя его гидролиз. Гидролиз АТФ сопровождается конформационными изменениями моторных белков. В зависимости от **конформации** белок связывается с филаментом или же освобождается от него. Таким способом моторный белок постепенно «едет» вдоль филамента. **Головной домен** молекулы задает направление, **хвостовой регион** — вид транспортируемого материала.

**Миозин.** Это первый моторный белок, получивший известность. Он генерирует силу, необходимую для **мышечного сокращения**. При связывании длинной «двухголовой» молекулы этого белка происходит гидролиз АТФ и филамент миозина скользит вдоль актинового филамента. Нужно отметить, что миозин обнаружен не только в мышечных клетках. Это целое молекулярное семейство, насчитывающее более дюжины представителей. Многообразные функции отдельных типов миозина до сих пор не вполне выяснены.

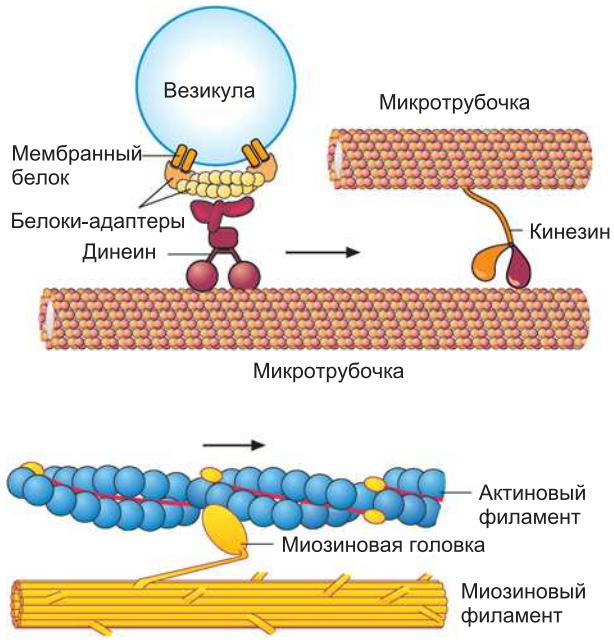



**Рис. 1.7. Моторные белки.** *Вверху*: динеин действует совместно с дополнительными белками, которые вступают в контакт с внутриклеточными везикулами. Кинезин продвигается вдоль микротрубочек, соединяясь при этом с соседними параллельно проходящими линейными структурами. *Внизу*: миозиновые головки выполняют «кивающие» движения, перемещаясь по актиновым филаментам

**Кинезин.** Моторный белок, который двигается вдоль **микротрубочек**. Его молекула несет две головки и сходна по своей структуре с мышечным миозином (миозином II). Кинезин принадлежит к обширному суперсемейству белков. Хвостовой регион большинства кинезинов имеет участок связывания для окруженных мембранами органелл либо для других микротрубочек. Многие члены этого суперсемейства выполняют важную роль в **формировании митотического веретена** и в расхождении хромосом при делении клетки.

**Динеины.** Это самые крупные из известных к настоящему времени моторных белков. В семействе динеинов можно выделить две основные группы. Цитоплазматические динеины транспортируют **везикулы** по клетке и закрепляют аппарат Гольджи в клеточном центре. Другие динеины осуществляют быстрое скольжение **микротрубочек** при биении ресничек, например в эпителии дыхательных путей. Динеины относятся к самым быстрым молекулярным моторам. Они способны передвигать микротрубочки со скоростью 14 мкм/с, тогда как кинезины обеспечивают скорость максимум 2–3 мкм/с.

## *Перемещение клеток*

**!** Клетки перемещаются в нашем организме иногда на значительные расстояния; форма движения зависит от типа клетки.

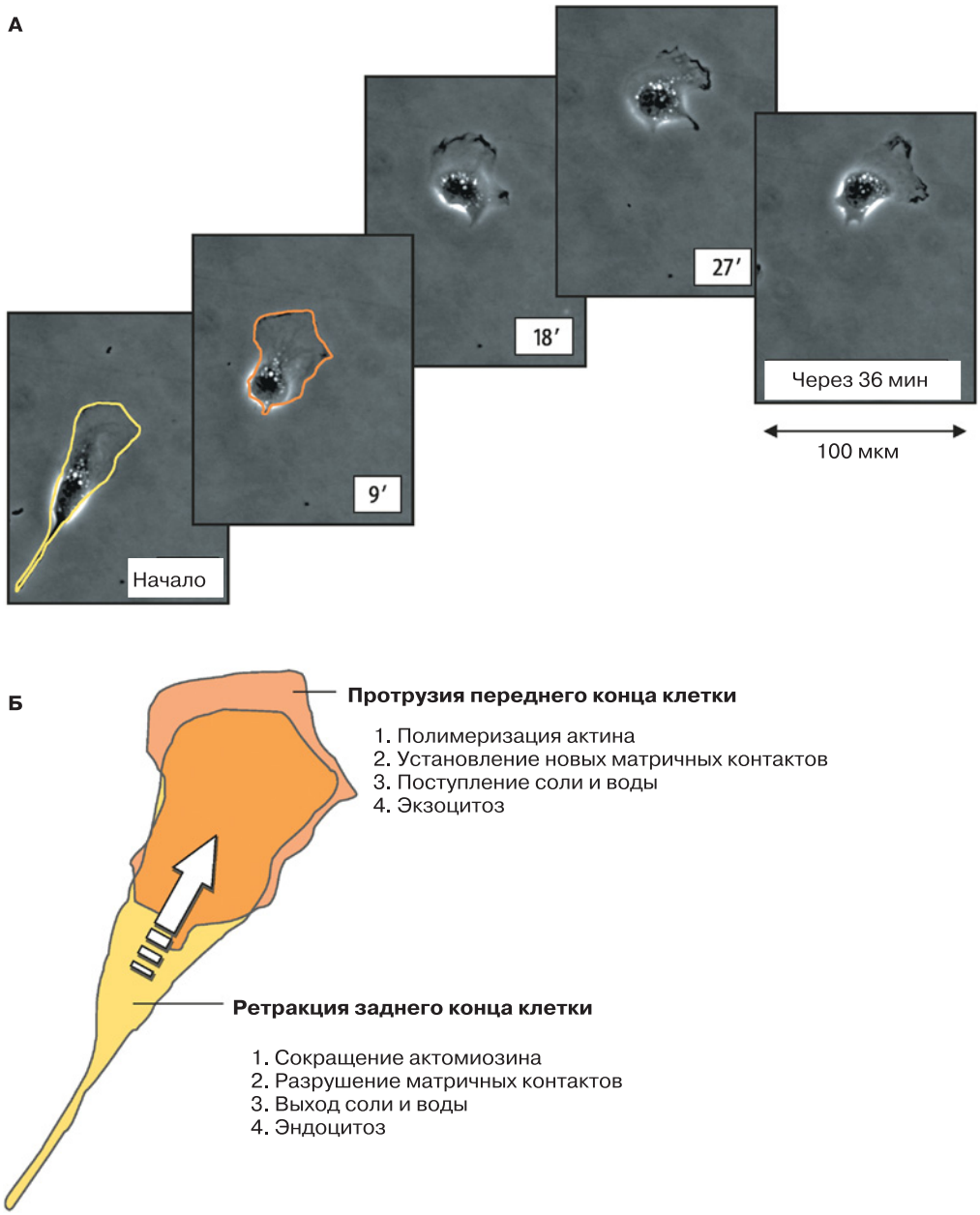



**Рис. 1.8. Клеточная миграция. А, Б.** Клетка перемещается, выдвигая свой ведущий край (ламеллоподию) и втягивая дистальный (хвостовой) конец

**Ползание клеток.** Миграция — важный физиологический и патофизиологический процесс в жизни клетки (**рис. 1.8**). Уже в ранний период **эмбриогенеза** клетки переползают на большие расстояния. В результате миграции клеток **нервной трубки** формируется нервная система эмбриона. Зародышевые нервные клетки (нейробласты), родившиеся в центральной нервной системе, перемещаются к своим окончательным рабочим позициям. Белые кровяные клетки (**лейкоциты**) «охотятся» за проникшими в организм бактериями и другими патогенами либо перемещаются в очаг воспаления. Клетки соединительной ткани (**фибробласты**) выходят в раны, обеспечивая их заживление (образование рубцов). Аналогичным образом ведут себя **эпителиальные клетки**, которые занимают места предшествующих клеток после их отмирания. Для роста и развития кровеносных сосудов (**ангиогенеза**) необходима миграция клеток эндотелия. И наконец, если мы обратимся к патофизиологическим аспектам, то увидим, что в результате подвижности **раковых клеток** образуются метастазы (вторичные новообразования) и таким образом опухоль распространяется в организме.

**Скорость перемещения клеток** значительно варьируется в зависимости от их типа. **Эпителиальные клетки** мигрируют со скоростью 0,1–0,2 мкм/мин, **лейкоциты** — до 5–10 мкм/мин, а некоторые клетки кожи достигают скорости до 30 мкм/мин. Несмотря на эти различия, механизмы миграции сходны для всех клеток нашего организма. В типичном случае на поверхности клетки формируются два полюса движения. «Передний» полюс клетки — **ламеллоподия,** пластинка толщиной ~300 нм, лишенная органелл. Противоположный «задний» полюс образован телом и хвостовой частью клетки.

**Полимеризация актина.** Передвижение клетки по твердому субстрату — сложный процесс, главную роль в котором играет гелеобразный кортикальный слой актиновых филаментов (кортекс), лежащий непосредственно под клеточной мембраной. Первый этап поступательного движения клетки соответствует полимеризации актина. При этом **актиновые филаменты** упираются в плазматическую мембрану и выпячивают ее наружу, создавая подвижные выступы клеточной поверхности — филоподии (микрошипы) и ламеллоподии (тонкие пластинчатые отростки), необходимые для передвижения клетки (**локомоции**). Если в эксперименте эти выросты отделить от клетки, они могут продолжать движение самостоятельно. Таким образом в результате циклов полимеризации—деполимеризации актина, при участии других моторных белков и с затратой энергии гидролиза АТФ в конечном счете может происходить направленное движение.

**Поступательное движение клеток.** Это движение обеспечивают по меньшей мере четыре молекулярных процесса.

- При временном локальном поступлении $Ca^{2+}$, других ионов и воды происходит разжижение богатого актином геля под клеточной мембраной, так что ламеллоподия обретает подвижность. Когда концентрация $Ca^{2+}$ снижается и вода выходит из клетки, актин полимеризуется и толкает ламеллоподию вперед.
- Одновременно на противоположном конце клетки плазматическая мембрана инвагинирует и от нее отпочковываются внутриклеточные **эндоцитозные везикулы**. Они транспортируются вдоль микротрубочек к передней части клетки, или «ведущему краю» (*leading edge*), где встраиваются в липидный бислой плазматической мембраны (*lipid flow*).
- В передней части клетки посредством специфических **транспортных механизмов** ($Na^+/H^+$-антипорта, $Cl^-/HCO_3^-$-антипорта) поглощается NaCl вместе с водой. «Ведущий край» увеличивается в объеме и продвигается вперед.
- На противоположном, заднем, конце клетки ионы выходят из нее вместе с водой через **каналы**. При этом конец клетки укорачивается.

Клетка выстраивает перед собой участок внеклеточного **матрикса** (матричные белки), по которому продвигается вперед, как по асфальтированной улице. Получая энергию за счет процессов, упоминавшихся выше, клетка прикрепляется к внеклеточному матриксу, связываясь с белками интегринами. Такое связывание — фокальные контакты (*focal contacts*) — носит локальный и кратковременный характер.

Благодаря координированным молекулярным процессам осуществляется **скользящее движение**. Его направление определяют сигнальные вещества внешней среды (**хемотаксис**). Так, лейкоцит движется непосредственно к бактерии, поскольку она выделяет специфичные белковые молекулы-аттракторы.

### Коротко

**Цитоскелет и клеточная динамика**

Форма и деятельность клетки зависят от динамических элементов ее структуры. **Актиновые филаменты** в основном располагаются непосредственно под плазматической мембраной. Они то образуются, то снова распадаются на отдельные молекулы, определяя подвижность всей клетки. Это служит предпосылкой для физиологически значимого передвижения клеток (**миграции**). Значительно более толстые **микротрубочки** представляют собой полые цилиндры, которые при клеточном делении упорядочивают положение хромосом и способствуют перемещению внутриклеточных компонентов. Механическую стабильность клеточного ядра обеспечивает лежащая под **ядерной оболочкой** густая сеть прочных **промежуточных филаментов.** За пределами ядра эти филаменты тянутся через всю клетку, поддерживая ее структуру в случае растяжения. К поверхности филаментов прикреплены моторные белки (**миозин**, **динеин** и **кинезин**); они опосредуют доставку определенных материалов к соответствующим участкам клетки.

## 1.3. Функциональные системы клетки

### *Процессы поглощения и выделения*

**!** Клетка способна поглощать вещества путем диффузии, активного транспорта, а также эндоцитоза (пиноцитоза либо фагоцитоза); распад веществ (переваривание) осуществляют лизосомы.

**Транспорт веществ.** Чтобы жить, расти и размножаться, клетка должна получать из жидкой окружающей среды питательные вещества и другие соединения. Большинство соединений проникают через клеточную мембрану посредством диффузии или активного транспорта.

- **Диффузия** — процесс, при котором вещество мигрирует в направлении более низкой его концентрации, т. е. со снижением энергии (упрощенное определение). Это может происходить с помощью **белков мембранных пор (белков-переносчиков)** или в случае жирорастворимых соединений путем перехода через липидный матрикс.
- **Активный транспорт** — так называется передвижение вещества в направлении более высокой его концентрации, т. е. с повышением энергии (упрощенное определение). Возможный механизм — перенос вещества через плазматическую мембрану (или мембраны других структур: лизосом, эндоплазматического ретикулума, ядра и т. д.) с помощью специфических интегральных мембранных белков **(насосов)** с затратой энергии (АТФ, ГТФ и т. д.). Такие транспортные механизмы пригодны в основном для неорганических ионов ($Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$, $Cl^-$, $HCO_3^-$ и т. д.) и для мелких органических молекул массой менее 100 кДа (например, глюкозы).

**Эндоцитоз.** Для проникновения в клетку крупных частиц необходим их полный охват (окаймление) клеточной мембраной. Этот процесс называется эндоцитозом (**рис. 1.9**). Существует два типа эндоцитоза.

- **Пиноцитоз** — поглощение очень мелких белковых молекул, которое постоянно происходит в большинстве клеток, но с наиболее высокой частотой — в специализированных клетках. Пример — **макрофаги**, в которых каждую минуту отпочковывается ~3% плазматической мембраны для получения внеклеточных соединений. Пиноцитозные везикулы достигают размеров не более 100–200 нм. Их можно визуализировать с помощью электронной микроскопии целой клетки (с высоким оптическим разрешением) либо методом флуоресцентной микроскопии (с низким оптическим разрешением) в живой клетке.
- **Фагоцитоз** — поглощение очень крупных структур (бактерий, целых клеток, отмерших тканей и т. д.). К фагоцитозу способны лишь немногие клетки, а именно тканевые макрофаги и некоторые виды лейкоцитов крови. Бактерия или мертвая клетка сначала прикрепляется к специфическому мембранному рецептору фагоцита. Что касается **бактерий**, то их поверхность уже несет на себе антитела, которые служат «молекулярным посредником», обеспечивая соединение с клеточной поверхностью фагоцита. Это явление называют **опсонизацией**. Далее процесс идет так же, как при пиноцитозе (см. выше).

**Лизосомы.** Как только в результате пиноцитоза, эндоцитоза или фагоцитоза везикулы отпочкуются от клеточной мембраны и станут свободно перемещаться в цитоплазме, к ним прикрепляются везикулы лизосом (рис. 1.9). Те и другие везикулы сливаются, их содержимое смешивается. Жидкость внутри лизосом имеет кислую реакцию (вследствие высокой концентрации свободных протонов) и богата **гидролазами**. Оказавшись в объединенной везикуле, белки, углеводы, жиры и другие соединения перевариваются. При этом образуются низкомолекулярные метаболиты — аминокислоты, глюкоза и жирные кислоты, которые диффундируют из везикулы в цитоплазму и могут включаться в дальнейшие процессы клеточного обмена веществ. В зависимости от типа клетки и ее активности метаболиты либо расщепляются с освобождением энергии (в случае АТФ), либо входят в состав новых макромолекул (синтез белка), либо преобразуются в гликоген и нейтральные жиры с последующим их запасанием.

В организме часто наблюдается сжимание тканей. Речь не идет о такой ситуации, когда человек с излишней массой тела пытается с помощью специальной диеты нормализовать содержимое жировых клеток. В данном случае имеется в виду, на-

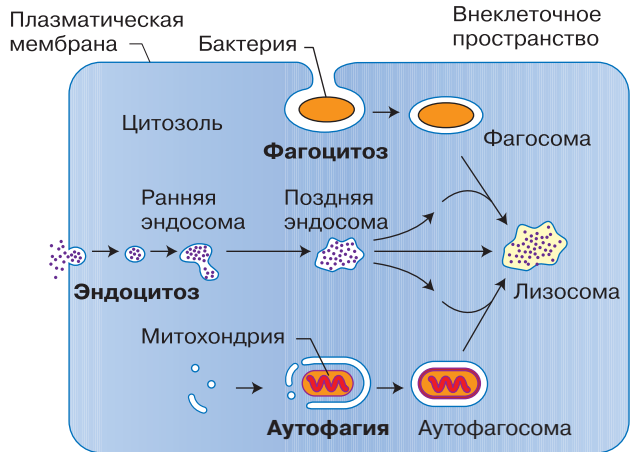



**Рис. 1.9. Переваривание в лизосомах.** Представлены три пути внутриклеточного переваривания материала различного происхождения: фагоцитоз бактерии, автофагия дефектной митохондрии и эндоцитоз макромолекул из внеклеточного пространства. (По данным: Alberts, Bray, Lewis, 2002.)

пример, послеродовое сокращение размеров матки, атрофия миокарда и скелетной мускулатуры вследствие прекращения тренировок, уменьшение молочных желез по окончании периода лактации и т. д. Нет сомнений, что к сжиманию тканей причастны **лизосомы**, хотя все механизмы пока не выяснены (см. 1.3). Кроме того, лизосомы осуществляют элиминацию поврежденных клеток в живой ткани. Высокие и низкие температуры, механические травмы, ионизирующие излучения, химические вещества и другие воздействия (в том числе пока неизвестные) вызывают **разрыв лизосом**. Высвободившиеся из них гидролитические ферменты сразу начинают переваривать органические соединения. Если при этом переваривается собственная клетка, процесс называют **автолизом**. Клетка полностью уничтожается и при необходимости замещается другой в результате митотического деления соседней клетки.

В лизосомах также присутствуют бактерицидные вещества, которые могут уничтожать фагоцитированные бактерии раньше, чем те причинят вред. Лизоцим растворяет мембрану бактериальной клетки, лизоферрин связывает железо, необходимое для роста бактерий, а вследствие низкого pH (pH 5) в лизосомах активируются гидролазы и одновременно прекращается метаболизм бактерий.

### 1.3. *Липидозы и гликогенозы*

Известны патологии (болезни накопления липидов и гликогена), обусловленные генетическими мутациями лизосомных ферментов. При этом лизосомы не способны разрушать поступившие в клетки и аккумулированные там липиды или гранулы, состоящие из крупных разветвленных молекул гликогена. В результате в клетках различных органов **скапливаются** большие количества липидов и гликогена. Такие заболевания, редко рассматриваемые как нозологическая группа, имеют следующие названия:

- **болезнь Гирке** (гликогеноз),
- **болезнь Ниманна—Пика** (сфингомиелиноз),
- **болезнь Тея—Сакса** (GM2-ганглиозидоз — накопление церамидов),
- **холестериновый гранулематоз** (накопление холестерина).

Болезни накопления часто приводят к повреждениям нервной системы, печени (набухание, гипертрофия печени), системы кроветворения (анемия), кожи (ксантома) и костей (остеолиз).

В настоящее время применяется только симптоматическое лечение.

## *Динамика мембран*

**!** Эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи — это протяженные мембранные сети. Они транспортируют необходимые для мембран компоненты, благодаря которым мембраны быстро адаптируются к новым запросам.

**Транспорт белков.** Из-за множества рибосом поверхность ЭР выглядит в электронном микроскопе покрытой точками (гранулярный, или шероховатый, ЭР). На рибосомах мембран ЭР осуществляется синтез белков. Вновь синтезированные белковые молекулы переносятся в **полость ЭР**. Небольшая часть белков поступает с рибосом непосредственно в цитоплазму.

**Транспорт липидов.** С помощью соответствующих ферментов на мембранах ЭР синтезируются также липиды. Рибосомы для этого не требуются, так что в данных участках ЭР остается гладким (гладкий, или агранулярный, ЭР). Синтезированные липиды растворяются в липидной фазе мембран ЭР, значительно увеличивая их поверхность. Во избежание чрезмерного расширения поверхности ЭР везикулы эндоплазматического ретикулума (ЭР-везикулы) постоянно переходят в цитоплазму, перемещаясь к аппарату Гольджи, своему следующему «месту пребывания».

**Протеогликаны.** Белки, поступающие от ЭР, претерпевают изменения в аппарате Гольджи. Здесь синтезируются крупные гликозаминогликаны (мукополисахариды), такие как **гиалуроновая кислота** и хондроитинсульфат. Эти полимеры являются основными компонентами сложных белков, обнаруживаемых в секрете желез многих эпителиев (слизистых оболочек). Далее протеогликаны выполняют важные функции в составе межклеточного матрикса. Благодаря наличию электрических зарядов и гидратных оболочек молекулы протеогликанов поддерживают для других веществ доступ в интерстициальное пространство между коллагеновыми волокнами и клетками. Наконец, протеогликаны служат главными компонентами **органического матрикса** хрящевой и костной ткани.

**Образование везикул.** Внутренняя архитектура клетки впечатляет своей высокой функциональностью (**рис. 1.10**). Как в хорошо спланированном доме, здесь имеются «помещения» с коридорами и дверями, что создает условия для жизненно важных коммуникаций. Белки и все остальные соединения перемещаются по системе микротрубочек от места своего синтеза, шероховатого ЭР, к области гладкого ЭР вблизи аппарата Гольджи. От гладкого ЭР постоянно отпочковываются мелкие **транспортные везикулы,** которые диффундируют на расстояние нескольких сотен нанометров к аппарату Гольджи. Здесь везикулы сливаются с самой нижней цистерной мембранной стопки, так что содержимое везикул изливается в просвет цистерны. Наряду с белками в цистерны попадает также небольшое количество углеводов. По мере того как смесь белков, углеводов и липидов перерабатывается в **аппарате Гольджи** от самых нижних слоев мембранных стопок до самых верхних слоев, молекулы белков снабжаются углеводными остатками (гликозилируются) и приобретают за-

конченную третичную структуру. Одновременно содержимое становится более компактным. Вскоре после этого обильно нагруженные везикулы отпочковываются и распределяются по клетке.

Какова скорость этих процессов? В качестве примера рассмотрим расщепляющую углеводы **амилазу** — фермент, секретируемый **ацинарными клетками** экзокринной части поджелудочной железы во внеклеточное пространство (просвет ацинуса). Синтез амилазы на рибосомах шероховатого ЭР продолжается 2–3 мин, транспорт в тубулярную систему вплоть до поступления в аппарат Гольджи происходит в течение последующих 20 мин. Еще через 1–2 ч вновь синтезированный белок появляется (в ответ на стимул) в просвете ацинуса.

**Экзоцитоз.** В клетках многих типов присутствуют большие количества **секреторных везикул**, что свидетельствует о высокой интенсивности секреции. Это не только железистые клетки, содержащие секрет, но и нервные клетки с **синаптическими везикулами,** нейроэндокринные клетки с гормонами, разнообразные эпителиальные клетки с поверхностноактивными веществами и клетки эндотелия, а также клетки крови с веществами, стимулирующими процесс свертывания. Слияние секреторных везикул с плазматической мембраной, лежащее в основе механизма высвобождения клеточного содержимого, называется экзоцитозом (**рис. 1.11**).

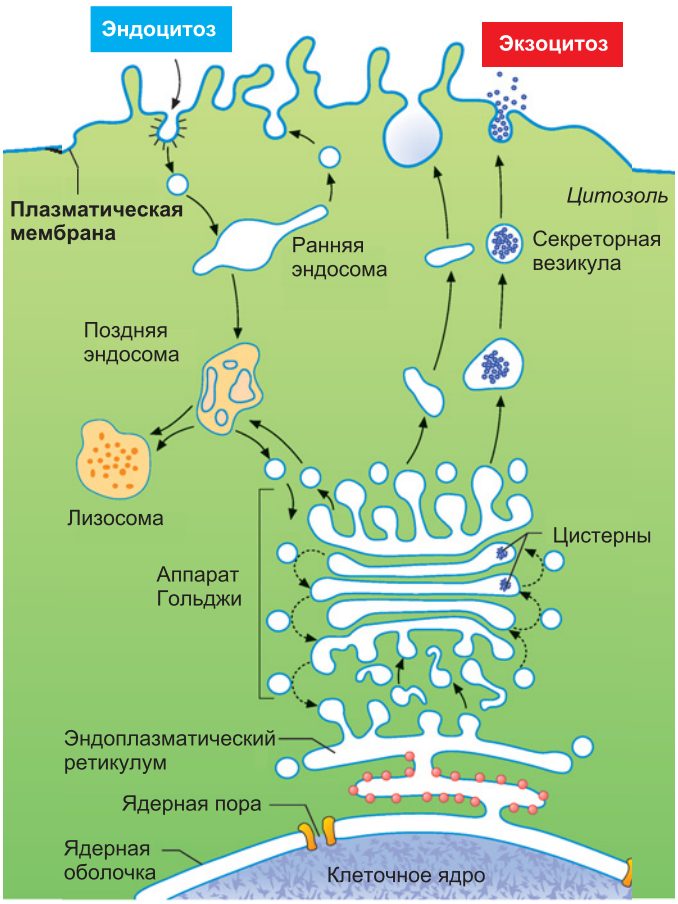



**Рис. 1.10. Внутриклеточный транспорт при посредстве везикул.** Участок мембраны углубляется и отпочковывается в виде везикулы либо объединяется с различными полостями, окруженными мембранами. Таким образом материал переходит в соответствующие компартменты либо усваивается

**Последовательные этапы экзоцитоза**

- Секреторная везикула приближается к плазматической мембране на расстояние до нескольких нанометров.
- Специфические мембранные белки секреторной везикулы и клетки сливаются благодаря локальному повышению концентрации $Ca^{2+}$. В результате содержимое везикулы выделяется во внеклеточное пространство.

Процесс экзоцитоза может занимать от нескольких миллисекунд (в синапсах) до минут (в легочном эпителии и в эндотелии). Везикулы объединяются полностью или раскрываются лишь частично, затем снова «отступают» в цитоплазму.

Не все везикулы, отпочкованные от аппарата Гольджи, подвергаются слиянию. Пищеварительные ферменты **лизосом** высвобождаются исключительно в цитоплазму. Их содержимое никогда не выводится во внеклеточное пространство.

Далеко не всегда слившиеся везикулы отдают материал во внеклеточное пространство. В стенках многих везикул интегральные белки липидного бислоя после слияния с клеточной мембраной функционируют в качестве ее **мембранных белков**. Таким образом в клеточную мембрану поступают **ионные каналы**, **переносчики** и **насосы**. Непрерывный процесс отдачи и поступления материала (экзоцитоз—эндоцитоз) придает клетке чрезвычайную **пластичность** и может в самые короткие сроки обеспечивать новые функциональные запросы.

**Кислотно-щелочное соотношение в везикулах (уровень pH).** Содержимое везикул, участвующих в эндо- и экзоцитозе, часто имеет **кислую реакцию** (pH от 4,5 до 6,5). Эндоцитозные вези-

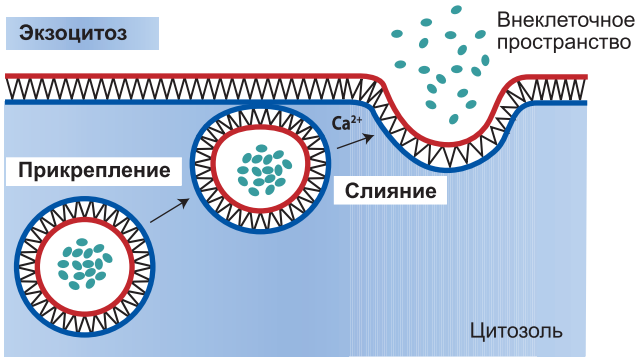



**Рис. 1.11. Механизм экзоцитоза.** Секреторная везикула приближается к внутренней стороне плазматической мембраны, где прикрепляется и сливается с ней. Вследствие этого ее содержимое (например, инсулин) поступает во внеклеточное пространство. Необходимое условие — присутствие в месте слияния свободных ионов $Ca^{2+}$. Экзоцитоз может продолжаться микросекунды (в синапсах) или минуты (в эндотелии легких и сосудов)

кулы — это эндосомы и лизосомы. Посредством экзоцитоза образуются участки транс-отдела аппарата Гольджи (самого отдаленного от клеточного ядра) и депонирующие гранулы (которые аккумулируют **катехоламины** — хромаффинные гранулы или **пептиды**, например инсулин в гранулах эндокринного отдела поджелудочной железы). Кислая среда содержимого органелл необходима для их функционирования. Лизосомные ферменты расщепляют субстраты (макромолекулы) при оптимальном значении pH 5. Другой пример функциональной роли кислой среды в органеллах — это сохранение важнейших мембранных рецепторов от деградации. В результате эндоцитоза, опосредуемого мембранными рецепторами, **комплекс лиганд–рецептор** (например, инсулин, связанный с рецептором) поступает в лизосому и в кислой среде распадается на составные части — «лиганд» и «рецептор». Лиганд в лизосоме разрушается, тогда как рецептор «рециркулирует» в мембрану путем экзоцитоза. Таким образом один и тот же рецепторный белок способен выполнять свои специфические функции в клеточной мембране многократно.

Кислая среда содержимого секреторных гранул важна с двух точек зрения. С одной стороны, некоторые органические молекулы (например, **биогенные амины)** накапливаются в высокой концентрации для последующего экзоцитоза только в компартментах с низким pH. С другой стороны, кислая среда часто способствует **биохимической модификации** обогащенных внутри органеллы макромолекул. Следовательно, в везикулах постоянно присутствуют ферменты (действующие при низких оптимальных значениях pH), которые упрощают структуру предназначенных к секреции макромолекул таким образом, что последние могут выполнять свои функции сразу после высвобождения.

### *Клеточные источники энергии*

**!** АТФ — это молекулярный источник энергии; его синтез происходит в митохондриях с потреблением кислорода.

**Клеточный метаболизм.** Углеводы, жиры и белки — это главные компоненты продуктов питания, из которых клетки получают энергию для жизни. Питательные вещества разрушаются в кишечнике до основных структурных элементов — глюкозы, жирных кислот и аминокислот, в виде которых они доставляются в клетки нашего организма. Там эти основные структурные единицы под влиянием различных ферментов вступают в реакцию с кислородом; в результате высвобождается энергия. Окислительные процессы происходят в **митохондриях** (рис. 1.12), а источником энергии служит аденозинтрифосфат (**АТФ**). Эта маленькая молекула состоит из азотистого основания, аденина, сахара, рибозы и трех фосфатных радикалов. Два из них связаны непрочно, и при их отщеплении высвобождается большое количество энергии (12 000 калорий на одну молекулу АТФ). Благодаря этой «валюте» с богатыми энергией связями «финансируются» (снабжаются энергией) практически все внутриклеточные метаболические процессы. АТФ высвобождает энергию при отщеплении

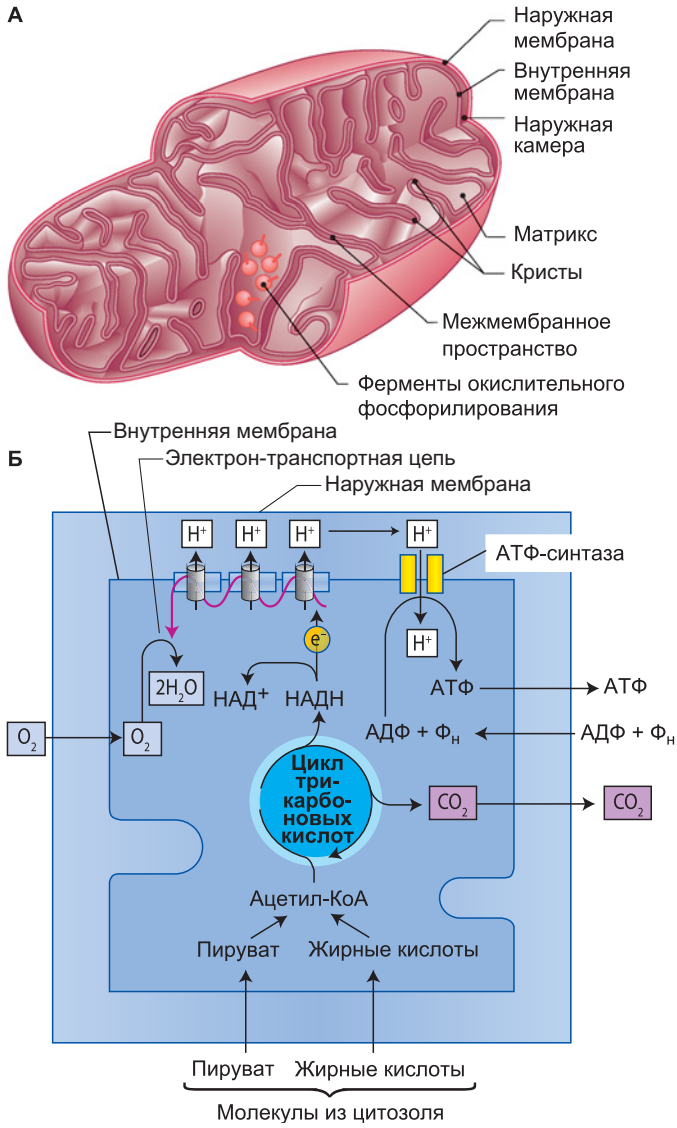



**Рис. 1.12. Структура и функции митохондрий.** **А.** Митохондрия — это органелла размером 100 нм, имеющая складчатую внутреннюю мембрану, в которой протекают ферментативные процессы. **Б.** Структурные элементы питательных веществ попадают в митохондрии и метаболизируются в цикле трикарбоновых кислот. При участии различных ферментов происходит накопление протонов между внешней и внутренней мембранами митохондрии (см. 1.4). Протонная помпа (АТФ-синтаза) обеспечивает образование АТФ. Этот богатый энергией продукт покидает митохондрию и находится в клетке как «топливо». (По данным: Alberts, Bray, Lewis, 2002.)

остатка фосфорной кислоты; остается относительно бедный энергией аденозиндифосфат (АДФ).

Освобожденная энергия сопровождает:

- все процессы клеточного синтеза,
- все электрические события в клеточной мембране,
- транспорт ионов и молекул,
- сокращения мышц (скелетной мускулатуры, миокарда, гладких мышц сосудов и кишечника.

**Синтез АТФ** на 95% происходит в митохондриях, остальные 5% — в цитоплазме клетки. В клетке в процессе гликолиза из глюкозы образуется пируват, который превращается в жирные кислоты и аминокислоты в матриксе митохондрий при посредстве ацетил-КоА. Затем этот богатый энергией промежуточный продукт разрушается в цикле лимонной кислоты (цикле Кребса) на два компонента, водород и оксид углерода ($CO_2$). $CO_2$ диффундирует из митохондрий в цитоплазму, а оттуда в кровь, где переносится эритроцитами в легкие и выделяется при выдохе. **Атомы водорода окисляются** еще в митохондриях с высвобождением дополнительного количества энергии, которая тут же используется для преобразования АДФ в богатый энергией АТФ. Эти процессы требуют участия ряда важных ферментов, которые в моментальной готовности к действию находятся на «полках» (мембранных перегородках) митохондрий. АТФ покидает митохондрию при посредстве специфических транспортных белков и используется для снабжения энергией клеточных процессов.

**Уровень pH в матриксе.** Содержимое (лучше говорить «матрикс») митохондрий имеет щелочную реакцию (pH 7,5–8,0). Вследствие этого возникает градиент протонов, направленный от внутренней митохондриальной мембраны к матриксу (в межмембранном пространстве кислая среда, а в матриксе щелочная). Большое количество свободной энергии, возникающее при обратном токе протонов, используется АТФ-синтазой, ферментом на внутренней мембране митохондрий, для синтеза АТФ.

### 1.4. *Отравление синильной кислотой*

**Патология.** Синильная кислота (HCN, цианистый водород) блокирует дыхательную цепь, предотвращая генерацию трансмембранного протонного электрохимического градиента в митохондриях. Синильная кислота ингибирует АТФ-синтазу, в клетках падает содержание АТФ; клетки лишаются ионных градиентов мембран и погибают.

HCN присутствует в **горьком миндале** (50 зернышек миндаля — смертельная доза), а также в **табачном дыме**. HCN часто применяется при попытках суицида.

**Симптомы отравления.** Первый симптом — учащенное дыхание с одновременным покраснением кожи, что объясняется недостаточным поступлением кислорода в ткани. При вдыхании **паров синильной кислоты** паралич дыхательных мышц приводит к смерти уже через несколько секунд. Если воздействие синильной кислоты прекратится, и в легкие будет поступать нормальный воздух, то быстро произойдет детоксикация и организм реабилитируется даже без специфического лечения.

**Коротко**

**Функциональные системы клетки**

Клетка живет и выполняет свойственную ей работу за счет функциональной согласованности внутриклеточных органелл. В клеточной мембране осуществляется обмен информацией между внешней средой и внутриклеточными компонентами. Информация передается на различных носителях в клетку и из клетки через посредство **ионных каналов** благодаря электрохимическим градиентам либо белкам-переносчикам. В то время как мелкие частицы (например, ионы) переносятся с участием отдельных мембранных белков, крупные белковые молекулы поступают в везикулы, которые захватываются клеткой посредством **эндоцитоза** или выводятся путем **экзоцитоза**. Каждая клетка обладает особой «системой переваривания» в виде **лизосом,** устраняющих ненужный материал. Белки и липиды синтезируются в **эндоплазматическом ретикулуме**. В **аппарате Гольджи** происходит созревание протеинов, точнее, оснащение их молекул полимерами сахаров. **Митохондрии** выполняют функцию энергоснабжения клетки. На их складчатых мембранах поддерживаются значительные протонные градиенты, благодаря которым при помощи АТФ-синтазы и с потреблением кислорода синтезируется богатый энергией АТФ.

## 1.4. Воспроизведение и рост клеток

### *Митоз*

**!** Организм живет за счет постоянного обновления многих клеток; основу составляет четко контролируемый цикл деления клетки.

**Клеточный цикл.** Жизненный цикл клетки (**рис. 1.13**) соответствует периоду от одного деления клетки до следующего. В организме млекопитающих клетки размножаются непрерывно. Что касается индивидуальной клетки, то ее жизненный цикл часто продолжается всего лишь 10–30 ч. Процесс начинается с определенной последовательности физических явлений и завершается делением клетки на **две дочерних** (митоз). **Митоз** продолжается примерно 30 мин, так что 95% всего времени своей жизни клетка занята не репродукцией, а «повседневной работой», иначе говоря, выполнением своих специфических функций (т. е. находится в **интерфазе**).

Воспроизведение клетки начинается непосредственно в ее ядре. Первый этап — удвоение (**репликация**) ДНК в хромосомах, создающее предпосылку для последующего митоза. Удвоение ДНК начинается за 5–10 ч до митоза и длится 4–8 ч. В результате образуются две молекулы ДНК, ко-

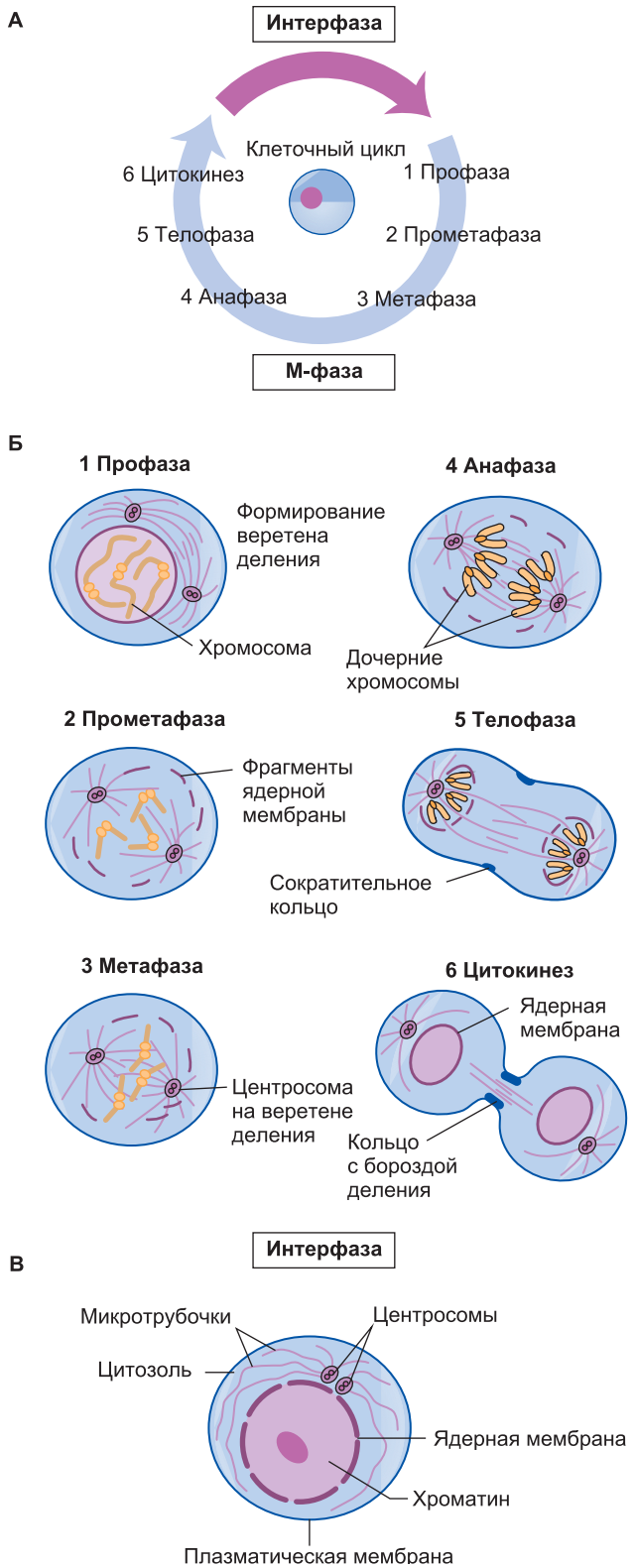



**Рис. 1.13. Деление клетки и клеточный цикл. А.** Деление клетки на две дочерние происходит в М-фазе (М — от слова «митоз») клеточного цикла. **Б.** Представлены шесть стадий; они продолжаются в течение нескольких минут. **В.** В интерфазу клетка выполняет свои специфические функции. Интерфаза может продолжаться от нескольких часов до нескольких лет. Некоторые клетки вообще не делятся

торые при митозе распределяются между двумя новыми дочерними клетками. После репликации началу митоза предшествует пауза продолжительностью примерно 1–2 ч.

**Репарация ДНК.** Основной задачей в течение паузы между репликацией ДНК и началом митоза является быстрое «контрольное прочитывание» (*proofreading*) и немедленный «ремонт» (*repair*) нитей ДНК. Ошибочные последовательности нуклеотидов отслеживаются, и специфические ферменты вырезают дефектные участки, заменяя их на комплементарные нуклеотиды. Здесь участвуют те же ферменты, что и при репликации, а именно **ДНК-полимераза** и **ДНК-лигаза**. Благодаря этим доработкам репликация редко совершается с ошибками. Если все же ошибка случается, в организме возникает мутация. Как следствие, синтезируется дефектный белок и клетка не может функционировать нормально либо погибает. Если мы теперь представим, что в **геноме** человека по меньшей мере **30 000 генов** и смена поколений происходит, допустим, каждые 30 лет, то можно было бы ожидать, что ребенок получит не менее 10 мутаций родительского генома. Однако существует еще один защитный механизм: в каждом человеческом геноме представлены пары хромосом с практически идентичными генами. Следовательно, несмотря на **мутацию** одного гена, регуляцию клеточных функций потомка обеспечит второй ген, в большинстве случаев нормальный.

**Хромосомы**. В ядре клетки двойные спирали ДНК упакованы в виде хромосом. Человеческая клетка содержит 46 хромосом, которые составляют **23 пары**. Чаще всего гены двух хромосом в каждой паре полностью или почти идентичны друг другу, поэтому считается что различные гены существуют парами.

Помимо ДНК хромосомы содержат большое количество белков, главным образом положительно заряженные **гистоны**. Эти небольшие тетрамерные молекулы представляют собой белковую глобулу, вокруг которой намотаны спирали ДНК. Гистоновые глобулы, обвитые ДНК, выстраиваются друг за другом, образуя длинные нити. Нити организуются в компактные надструктуры. Гистоны играют важную роль в регуляции активности ДНК. До тех пор пока ДНК плотно упакована, невозможны ни образование одноцепочечной РНК (транскрипция), ни **удвоение ДНК** (репликация). Специфические сегменты ДНК просто физически недоступны для полимераз. Однако есть особые регулирующие белки, которые проникают через ядерные поры из цитоплазмы в ядро клетки, деконденсируя определенные его области. Вследствие этого отдельные спирали ДНК высвобождаются и становятся доступными для полимераз. В итоге хромосомы могут реплицироваться, а РНК — транскрибироваться. Всего за несколько минут из реплицированных ДНК-спиралей и гистонов образуются готовые хромосомы. Две вновь образованные хромосомы до начала митоза остаются скрепленными центральной частью — **центромерой**. Такие удвоенные, но еще скрепленные хромосомы называются **хроматидами**.

**Митоз.** Быстро протекающий процесс деления клетки на две дочерних называется **митозом**. Неко-

торые из первых событий проходят в цитоплазме. Здесь вблизи полюса клеточного ядра лежат две пары так называемых центриолей. Каждая **центриоль** — это небольшое цилиндрическое тельце длиной 400 нм и диаметром 150 нм, состоящее из параллельных трубчатых структур. Две центриоли, расположенные под прямым углом друг к другу, составляют пару. Вместе с перицентриолярным матриксом эта структура называется **центросомой**. Незадолго до митоза две центриоли центросомы расходятся; их раздвигают встраивающиеся между ними микротрубочки. Одновременно около каждой пары центриолей возникают **микротрубочки**, радиально расходящиеся из клеточного центра (стадия «материнской звезды»). Некоторые «лучи» этой «звезды» проникают через ядерную мембрану, способствуя разделению двух **хроматид.** Совокупность микротрубочек и центриолей называется веретеном деления.

**Стадии митоза.** В **профазе** свободно лежащие нити хромосом уплотняются. В **прометафазе** фрагментируется ядерная оболочка. Одновременно микротрубочки прикрепляются к центромерам хроматид. Затем микротрубочки тянут одну из пары хроматид к каждому из противоположных полюсов клетки. Во время **метафазы** две «звезды» аппарата веретена деления расходятся еще дальше. Здесь, вероятно, участвуют молекулярные моторы типа актина. В это же время микротрубочки тянут хроматиды в клеточный центр, где из них формируется экваториальный диск аппарата веретена деления. В **анафазе** все 46 пар хроматид отделяются друг от друга и образуют дочерние хромосомы. В **телофазу** дочерние хромосомы полностью расходятся. Затем веретено деления разрушается, а вокруг каждого набора хромосом развивается новая ядерная оболочка из эндоплазматического ретикулума. Наконец, в центре клетки образуется сократимое кольцо из микрофиламентов (актина и миозина), которое разделяет ее на две дочерние. Так завершается митоз — поразительная последовательность событий, повторяющаяся миллионы раз.

## *Рост клетки*

**!** Образовавшиеся при деления клетки мигрируют на места своего назначения и специализируются; клетка каждого типа владеет специфическим структурным аппаратом, с помощью которого осуществляет свою повседневную деятельность.

**Рост клетки.** Как уже упоминалось, есть типы клеток, которые постоянно растут и делятся, например кроветворные клетки костного мозга, стволовые клетки кожи или эпителия кишечника. Многие другие клетки, такие как гладкомышечные, могут не делиться годами. Некоторые типы клеток, например нервные клетки (нейроны), практически никогда не делятся в зрелом организме даже под действием таких биологических стимулов, как специфические тканевые факторы. В связи с этим существует проблема замещения поврежденной нервной ткани (например, при поперечном миелите — синдроме полного поперечного поражения спинного мозга, или поперечном параличе).

Если в результате патологии пострадала часть клеток, но макроструктура органа сохранилась, здоровые клетки могут размножаться и восстановить нормальный орган. Допустим, что при вирусном гепатите погибло 90% клеток печени; в фазу ремиссии сохранившиеся клетки печени начинают пролиферировать (расти и размножаться), пока не восстановится нормальная функция печени (лат. *Restitutio ad integrum*). То же самое характерно для клеток желез, костного мозга, подкожной ткани, кишечного эпителия и многих других; исключение составляют нервные и мышечные клетки.

**Дифференцировка клеток.** Геном клетки содержит информацию о синтезе тысяч различных белков, зашифрованную в последовательности ДНК. Однако индивидуальная клетка, будь то нервная, мышечная или клетка почки, **экспрессирует** только часть своих генов. Разнообразие типов клеток многоклеточного организма обусловлено именно тем, что клетка печени и клетка крови используют разные наборы генов, хотя все клетки организма имеют в своем распоряжении все гены, свойственные геному человека. Чтобы понять, что такое дифференцировка клеток, нужно рассмотреть, в чем заключаются различия между клеточными типами. Отметим некоторые важные моменты.

Многие процессы одинаковы для всех клеток. Поэтому есть белки, присутствующие **в каждом типе клеток** нашего организма, например структурные белки хромосом, РНК-полимеразы, ферменты репарации ДНК, рибосомные белки, ключевые ферменты клеточного метаболизма и ряд белков цитоскелета.

Некоторые белки имеются в больших количествах в **специализированных клетках**, однако полностью отсутствуют в других типах клеток. Например, гемоглобин обнаруживается только в эритроцитах, а белки, транспортирующие ионы йода, выявлены в клеточной мембране тироцитов (эпителиальных клеток щитовидной железы).

Клетка организма человека, точнее, человеческий геном, содержит примерно 30 000 генов. Из них только 10 000–20 000 используются постоянно. Непосредственный **результат экспрессии** гена в клетке — это его транскрипт, мРНК. После экспорта мРНК из ядра клетки в рибосомы происходит **трансляция**, т. е. синтезируется специфический белок, который в конечном счете и характеризует функцию клетки.

На пути от **транскрипции** ДНК до готового к функционирования белка существуют возможности изменения его структуры и, следовательно, функции. Таким образом возрастает функциональное разнообразие.

### *Гибель клеток*

**!** Клетка запускает программу «активной» гибели (апоптоза), как только достигнет конца своего естественного жизненного пути; кроме того, «неожиданные» нарушения могут вызвать «пассивную» клеточную гибель (некроз).

**Апоптоз.** Клетки нашего организма — это элементы высокоорганизованного сообщества. Число клеток строго регулируется, так что число делений клетки соответствует числу клеточных смертей. Если клетка далее не используется, происходит запуск внутриклеточной **программы гибели**. Эта последовательность процессов носит название «программируемая клеточная гибель», или апоптоз (от греч. «опадение») (**рис. 1.14**). Например, в период эмбрионального развития нервной системы погибает примерно 50% исходно заложенных клеток. В нормальном зрелом организме каждый час погибают **миллиарды** клеток кишечного эпителия и клеток крови. Преимущественно это результат активной клеточной гибели (апоптоза, а применительно к эритроцитам — эриптоза). Таким образом постоянно обновляются клетки, которые находятся в непосредственном контакте с окружающей средой (эпителий бронхов и желудочно-кишечного тракта, клетки печени, эпидермиса и т. д.).

Кроме того, возможна острая (непредвиденная) гибель клеток. При остром **нарушении** состояния ткани (заболевании) наблюдается набухание и разрыв клеток. Клеточное содержимое изливается, так что соседние клетки тоже подвергаются вредному воздействию. Процесс называется **некрозом клетки**, а следствием является воспаление. В отличие от некроза, при апоптозе клеточная гибель «локальна», соседние клетки не затрагиваются. Клетка сморщивается, ее ядро максимально уплотняется. Цитоскелет теряет прочность, ядерная оболочка разрушается, а ДНК распадается на фрагменты. Затем **макрофаги** (клетки-«пожиратели») во внеклеточном пространстве распознают клетку как «излишнюю» и эндоцитируют ее. Процесс апоптоза обусловлен активацией протеолитических ферментов **каспаз**, которые на первых стадиях развития клетки обычно неактивны и начинают функционировать после активации внутриклеточного протеолитического каскада. Если запущена активность каскада, он работает по принципу «все или ничего», неминуемо приводя клетку к гибели.

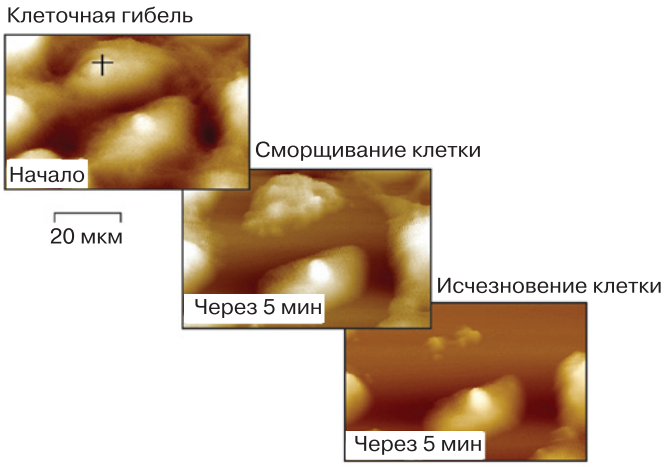



**Рис. 1.14. Апоптоз.** Программируемая гибель живой клетки эндотелия. Снимок получен с помощью атомно-силового микроскопа. Клетка лишается связи с сообществом других клеток и «бесследно» исчезает. Дефект восполняется в результате следующего деления соседних клеток

**Активация каспаз** может начаться с **рецепторов гибели** на поверхности клетки. Они могут активироваться специфическими белками внеклеточной среды и передавать сигнал гибели внутрь клетки. Активацию каспаз может вызвать стресс. В частности, из митохондрий клеток, испытывающих стресс, высвобождается особый белок (**цитохром С**), который затем вызывает апоптоз. Кроме того, стимулом для запуска программируемой клеточной гибели может стать повреждение ДНК; в результате устраняются клетки-мутанты (с дефектами генов). Наряду с белками, вызывающими апоптоз, существуют другие белки, которые предотвращают программируемую клеточную гибель. В конечном счете взаимодействие между **про-** и **антиапоптозными сигналами** определяет, продолжится ли жизнь клетки (см. 1.5).

### 1.5. *Рак*

**Патология**. Раковые клетки берут начало от обычных клеток, у которых аномалия генетического материала присутствовала исходно либо была вызвана различными факторами (например, **канцерогенами сигаретного дыма**). Вследствие этого клетки теряют свои генуинные качества (лат. *genuinus* — природный, истинный), такие как способность к дифференцировке. Они не занимают свое обычное «рабочее место» в эпителиальном клеточном «монослое», а мигрируют в близлежащую ткань (**рис. 1.15**). При этом они внедряются в кровеносные сосуды, разносятся с кровотоком и проявляются в организме вторичными очагами роста опухоли (**метастазами**).

**Причины.** Наряду с ионизирующим излучением (**радиоактивные материалы**), химическими веществами (**бензпирен** угольной смолы) и отягощенной наследственностью (уже присутствующими мутантными генами без клинических симптомов) причиной рака могут также быть **вирусы**, **бактерии** или **паразиты**. Например, гепатоцеллюлярная карцинома, вызываемая вирусом гепатита В (преимущественно в тропической Африке и Юго-Восточной Азии); причина рака шейки матки — папилломавирус (повсеместно); причина саркомы Капоши — ВИЧ (прежде всего в Южной Африке);

причина рака желудка — **бактерия *Helicobacter pylori*** (повсеместно); рака мочевого пузыря — инвазия червя *Schistosoma haematobium*. Основной механизм — встраивание вирусной ДНК в человеческий геном, вызывающее мутацию ДНК. Бактериальные инфекции и паразитарные инвазии сопровождаются хроническим воспалением тканей, которое стимулирует их постоянную регенерацию (восстановление). Таким образом, мутации могут быть последствием слишком частых **митозов.**

**Коротко**

**Репродукция, дифференцировка и гибель клеток**

Некоторые клетки (кишечный эпителий) воспроизводятся практически каждый час, тогда как другие (например, нейроны) вообще не делятся. Во время **клеточного цикла** ДНК сначала удваивается, в случае необходимости репарируется, затем уплотняется. Очередное деление хромосом длится несколько минут. Несмотря на то что любая клетка располагает полным **геномом**, экспрессируется только его часть. Благодаря этому каждый тип клеток использует лишь определенный набор генов — тот, который нужен для выполнения клеточной функции. **Процессы дифференцировки** управляются также сигналами извне, которые могут влиять на клетку и модулировать ее деятельность. Если использование клетки прекратилось, запускается программа ее гибели (**апоптоз**). Этому физиологическому процессу ежечасно подвергаются миллиарды клеток. В результате повреждения ткани клетка подвергается **некрозу**. Этот патологический процесс не только приводит к гибели клеток, на которые воздействовал повреждающий фактор, но и вызывает воспалительные реакции в их окружении. Программированная клеточная смерть должна наступить и у тех клеток, геном которых был изменен в процессе деления. Некоторые из мутантных клеток «ускользают» от апоптоза, так что впоследствии может возникнуть рак.

## 1.5. Регуляция объема клетки

### *Постоянство объема клеток*

**!** Постоянство клеточного объема — фундаментальное требование нашего организма; какие-либо нарушения допустимы лишь на короткое время, поскольку сразу включаются механизмы строгого контроля, восстанавливающие гомеостаз.

Жизнедеятельность клеток различается в зависимости от их типа.

- **Клетки крови** постоянно перемещаются по кровеносным сосудам и вынуждены приспосабливаться к сильной деформации при прохождении через капилляры.
- **Мышечные клетки** сокращаются и расслабляются; следовательно, они постоянно изменяют свою длину.
- В **процессе экзоцитоза** внутриклеточные везикулы встраиваются в клеточную мембрану, что сопровождается продолжительными изменениями структуры клеток.
- Клетки **эпителия** желудочно-кишечного тракта или почек пропускают через себя большие количества солей и воды; при малейшем дисбалансе поступающей и выходящей воды структура клетки резко меняется буквально за секунды.
- В ходе **деления клетки** ее **объем** удваивается перед **митозом**, так что из одной материнской клетки получаются две дочерние.

Эти примеры показывают, что для объема клетки должны быть четкие ограничения. В общем, клеточный объем постоянен и только при необходимости временно изменяется.

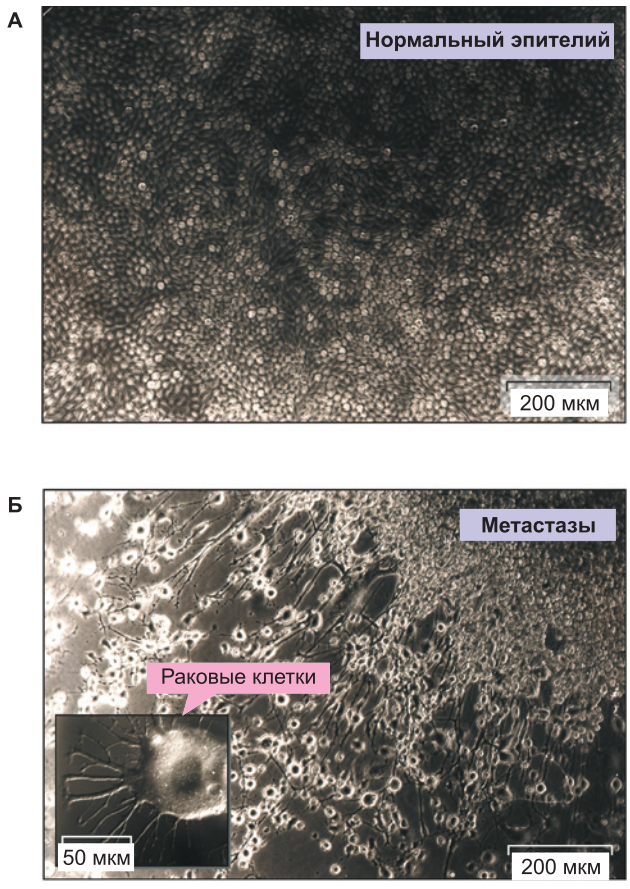



**Рис. 1.15. Нормальный и переродившийся эпителий. А.** Представлены клетки эпителия почки, которые образуют поверхность, похожую на булыжную мостовую. **Б.** Образование метастаза *in vitro*. Культивируемые клетки опухоли почки мигрируют из неупорядоченного скопления. Для раковой клетки характерны филоподии, благодаря которым она прокладывает себе путь из ассоциации нормальных клеток

**Клеточные механизмы.** Далее перечислены основные компоненты клетки, которые позволяют ей ежедневно преодолевать воздействие множества факторов для поддержания постоянства своего объема.

- Клетка содержит большое количество **белков** и других **макромолекул**, которые не могут диффундировать во внеклеточное пространство из-за размера своих молекул и сложности структуры. Они связывают молекулы воды, оставляя место для многих молекул малого размера.
- В клеточную мембрану встроены интегральные белки, которые могут транспортировать неорганические ионы и небольшие органические молекулы из внеклеточного пространства в клетку и наоборот. Они выполняют функции **ионных каналов**, **переносчиков** и **насосов**. При этом создаются осмотические градиенты, способствующие потоку воды через клеточную мембрану.
- Клетки располагают водными каналами (**аквапоринами**); это интегральные мембранные белки, избирательно пропускающие молекулы воды, но не потоки ионов.
- По мере необходимости в клетках образуются малые молекулы **органических осмолитов** (таурин, бетаин, сорбитол), которые проявляют себя как осмотически активные частицы или выводятся во внеклеточное пространство с помощью специфических транспортных систем.

### *Компенсаторные механизмы, возникающие при изменениях объема*

**!** Клетки набухают в гипотонической среде и сжимаются в гипертонической. Разумеется, им необходимо восстановить свой исходный объем.

**Осмоляльность** для нашего организма составляет 285 мосмоль/кг $H_2O$. Этот уровень отражает концентрацию частиц и одинаков во всех тканях, за небольшими исключениями (прежде всего для почек). Тем не менее между внутриклеточным и внеклеточным пространствами постоянно возникают местные краткосрочные осмотические градиенты, которые клетка должна регулировать (**рис. 1.16**). Когда мы пьем воду, **эпителиальные клетки** полости рта и желудка вступают в контакт

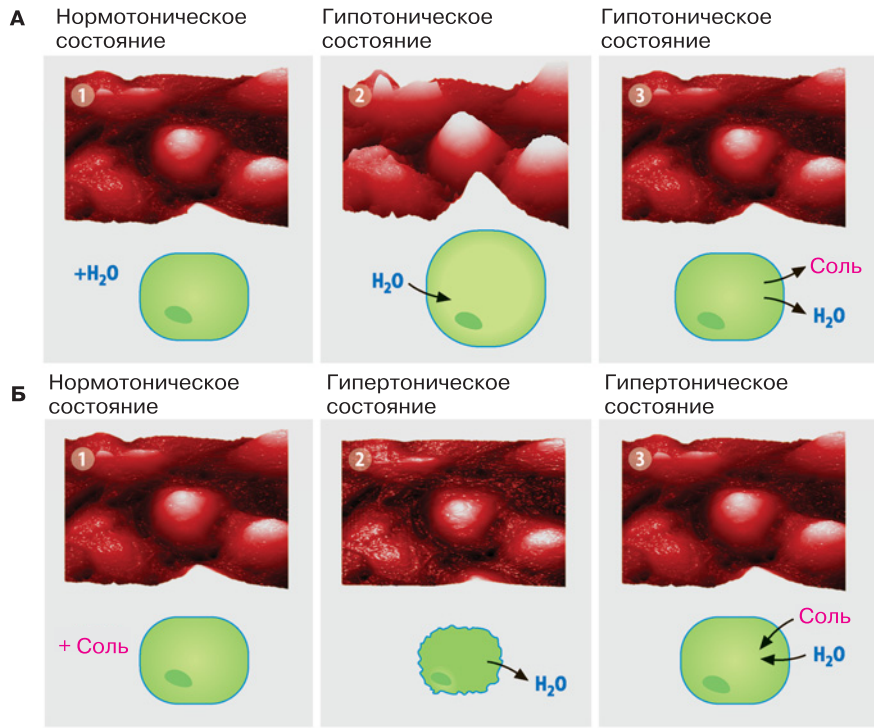



**Рис. 1.16. Регуляция объема клетки. А.** Клетка эндотелия находится в изотоническом растворе (1); оказавшись в гипотонической жидкости (при добавлении воды в раствор), клетка набухает в результате осмоса (2). При этом в клеточной мембране немедленно запускаются транспортные механизмы, которые выводят из клетки соль и другие осмотически активные частицы. При дальнейшем выходе воды клетка, несмотря на гипотоническую внеклеточную среду, вновь достигает своего нормального объема (3). **Б.** Когда в изотоническую внеклеточную среду добавляют соль (1), клетка сжимается вследствие осмоса (2). Сразу включаются механизмы всасывания соли. Поступающую в клетку соль сопровождает вода, так что несмотря на гипертоническое внеклеточное пространство клетка снова достигает исходного объема (3)

с **гипотонической средой** (менее 285 мосмоль/кг $H_2O$). Когда мы едим сухую пищу, ситуация обратная. Если мы открываем глаза в пресной воде, **эпителий роговицы** попадает в **гипотоническую** среду, в морской воде — омывается **гипертоническим** раствором. То же самое происходит с клетками крови, которых затрагивает любое изменение осмолярности крови, если они окажутся, например, в **гипертонической среде мозгового вещества почек**.

**Регуляторное уменьшение объема.** Плазматическая мембрана большинства клеток водопроницаема, поскольку в ней присутствуют аквапорины. Если клетки поместить в гипотонический раствор, они набухают. Однако затем в течение нескольких секунд или минут (в зависимости от типа клеток) возвращаются к своим исходным размерам, хотя внешняя среда остается гипотонической. Это явление получило название «регуляторное уменьшение объема» (*volume regulatory decrease*; VRD). Объяснение заключается в том, что начальный прирост объема активирует ионные каналы, так что ионы $K^+$ и $Cl^-$ покидают клетку. Одновременно благодаря «осмотическому буксиру», созданному ионами, из клетки через аквапорины выводится вода.

**Регуляторное увеличение объема.** Если клетки поместить в гипертонический раствор, они сначала сморщиваются вследствие осмотического градиента. Однако вскоре (за минуты) исходный объем восстанавливается, несмотря на гипертоническую внешнюю среду. Это регуляторное увеличение объема (*volume regulatory increase*; VRI).

**Органические осмолиты (осмотически активные вещества).** Если человеческие клетки остаются в гипертонической среде более продолжительное время, им нужны дополнительные механизмы восстановления гомеостаза. Например, **мозговое вещество почки** обычно находится в **гипертонической** среде по сравнению с другими тканями организма. Из-за этого в клетках быстро накапливаются небольшие неорганические ионы, а также вода. Однако, поскольку длительное повышение концентрации ионов наносит клетке вред (нарушение ферментативных процессов), ионы заменяются на мелкие органические молекулы.

**Механизмы регуляции объема органическими осмолитами.** Клетка быстро синтезирует и встраивает в плазматическую мембрану специфические транспортные белки, с помощью которых таурин, бетаин и инозит проникают из интерстициального пространства внутрь клетки. Вследствие осмотического градиента вода поступает в клетку, а накопившиеся в ней электролиты диффундируют обратно во внеклеточное пространство; таким образом поддерживается постоянство объема клетки.

- Клетка сама синтезирует осмолит; например, **сорбит** синтезируется из сахаров и накапливается в этой же клетке. Затем процесс протекает, как описано выше.
- Клетка предотвращает разрушение своих осмолитов. Она может аккумулировать на внутренней поверхности клеточной мембраны, например, такой естественный метаболит, как **глицерофосфохолин**.
- Если изначально гипертоническая среда становится изотонической или гипотонической, что является физиологическим процессом в почке и патологическим в других органах, осмолиты вскоре выходят через мембранные белки-каналы. Их сопровождает вода, и клетка избегает угрожающего ей набухания.

## 1.6. *Отек мозга*

**Патология.** Головной мозг окружен плотным покровом — **черепом**. Объем мозга может увеличиваться только за счет других пространств. Первоначальный прирост внутриклеточного объема происходит за счет жидкости в межклеточном пространстве. Если этот резерв уже задействован, внутримозговое давление значительно повышается. Последующее сужение кровеносных сосудов ведет к дефициту кровоснабжения мозга.

**Причины.** Причиной **цитотоксического отека** мозга может быть недостаточное снабжение мозга кислородом (гипоксия). Нарушение деятельности зависимого от АТФ $Na^+$-насоса плазматической мембраны приводит к избыточному поступлению в клетки $Na^+$ и $Cl^-$. Повышается внутриклеточное осмотическое давление, в клетки входит вода. Другая причина отека мозга может состоять в недостаточном возмещении большой потери солей с мочой либо с потом или вследствие интенсивного удаления воды из организма. При этом может произойти уменьшение внеклеточной осмоляльности (гипотоническая гипергидратация). Как следствие развивается вторичный отек клеток.

**Симптомы.** Из-за происходящего в желудочках мозга повышения давления возникают головные боли, тошнота, рвота, спутанность и ограничение сознания, нарушение зрения, сосудистые кризы.

При сдавлении ствола мозга и жизненно важных циркуляторных центров существует острая опасность для жизни.

**Лечение.** Терапией выбора считается быстрая дегидратация посредством медикаментозной блокады всасывания жидкости в почках (введение **диуретиков**).

### Коротко

**Регуляция объема клетки**

Осмоляльность организма удерживается на постоянном уровне и равна **285 мосмоль/кг**. Однако, если рассматривать отдельные ткани, например мозговое вещество почки, можно наблюдать сильные физиологические колебания **осмотического давления**. Чтобы при этом не допустить перемещения воды в клетку или из нее, а также избежать значительных колебаний объема, каждая клетка располагает **механизмами регуляции собственного объема**. Если клетка оказалась в **гипотонической среде**, она возвращает свой нормальный объем путем немедленного

выведения солей во внешнюю среду; одновременно адаптируется и осмоляльность (*volume regulatory decrease*). Если в результате экспозиции в **гипертонической среде** клетка подверглась опасности сморщивания, она набирает соль (*volume regulatory increase*). Благодаря таким процессам, которые обеспечиваются различными транспортными белками, клетка поддерживает относительное постоянство объема. Поскольку транспортные процессы требуют прямого либо опосредованного расхода энергии, регуляция объема клетки начинает действовать лишь в патологических ситуациях (например, при гипоксии). Следствием подобных событий в клетке являются функциональные нарушения.

## Литература


Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2007) Molecular biology of the cell, 5th edn. Garland Science, New York

Guyton AC, Hall JE (2005) Textbook of medical physiology, 11th edn. Saunders, Philadelphia

Lang F, Bush GL, Ritter M, Völkl H, Waldegger S, Gulbins E, Häussinger D (1998) Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. Physiol Rev 78: 247–306

Löffler G (2008) Biochemie und Pathobiochemie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Mazzanti M, Bustamante JO, Oberleithner H (2001) Electrical dimension of the nuclear envelope. Physiol Rev 81: 1–19

Schäfer C, Shahin V, Albermann L, Hug MJ, Reinhardt J, Schillers H, Schneider SW, Oberleithner H (2002) Aldosterone signaling pathway across the nuclear envelope. Proc Natl Acad Sci USA 99: 7154–7159

Shahin V, Ludwig Y, Schäfer C, Nikova D, Oberleithner H (2005) Glucocorticoids remodel nuclear envelope structure and permeability. J Cell Sci 118: 2881–2889

Schillers H, Danker T, Madeja M, Oberleithner H (2001). Plasma membrane protein clusters appear in CFTR-expressing Xenopus laevis oocytes after cAMP Stimulation. J Membrane Biol 180: 205–212

Schneider SW (2001) Kiss and run mechanism in exocytosis J Membrane Biol 181: 67–76

Schwab A (2001) Ion channels and transporters on the move. News Physiol Sci 16: 29–33

Sperelakis N (2002) Cell physiology source book, 3rd edn. Academic Press, London

# Глава 2

# Передача сигнала

*Эрих Гульбинс, Флориан Ланг*

## Введение

Пациентка У. К. заметила кровь в каловых массах и обратилась к врачу. Была обнаружена злокачественная опухоль в прямой кишке. Пациентку направили в университетскую клинику, где опухоль удалили. По результатам исследования опухолевой ткани была выявлена причина опухоли. В ее клетках произошли изменения (мутация) гена, продукт экспрессии которого играет ключевую роль при регуляции деления клетки (связывающий ГТФ белок ras, см. ниже). Мутация гена привела к повышенной активности белка, что в свою очередь способствовало ускоренному размножению аномальных клеток. Мутировавшие гены, способные вызывать рост злокачественных опухолей, называются онкогенами.

## 2.1. Регуляция активности эффекторных молекул

### *Регуляция активности*

! Передача сигнала между клетками обеспечивает приспособительную реакцию эффекторных молекул к соответствующим условиям окружающей среды и потребностям организма. При этом одним из важнейших механизмов является фосфорилирование.

**Регуляция и управление.** Функции клетки должны постоянно приспосабливаться к потребностям самой клетки или всего организма. Посредством нервной системы и гормонов соответствующая клетка передает соседней клетке сигнал, который может изменить мембранный потенциал, а также присоединить нейромедиатор, гормон или другое вещество, принимающее участие в передаче сигнала, к рецептору. В результате происходит передача **сигнальных каскадов**, которые впоследствии оказывают влияние на деятельность соответствующих молекулярных эффекторов (например, ферментов, ионных каналов).

**Регуляция посредством фосфорилирования.** Активность эффекторных молекул может увеличиваться за счет химических изменений. К важнейшим механизмам регуляции эффекторных молекул относится фосфорилирование белков с помощью киназ, передающих фосфат АТФ другому белку. Соединение с отрицательно заряженным фосфатом может способствовать конформационному изменению белка с последующим изменением активности. В процессе образования фосфатазы фосфат снова отщепляется от белка, что приводит к блокаде действия киназы.

**Киназные каскады.** Активность киназ тоже может регулироваться путем фосфорилирования. Киназные каскады приводят к возникновению эффекта снежного кома и в результате к увеличению количества сигналов. Примерами могут служить каскад фосфоинозитол-3-киназы, или $IP_3$-киназы, и MAP-киназный каскад (от англ. *mitogen activated protein*).

### *Регуляция экспрессии и расщепления молекул*

! Синтез эффекторных и сигнальных молекул регулируется факторами транскрипции.

**Факторы транскрипции.** Передача сигнала может осуществлять повышенный или ослабленный синтез **(экспрессию)** эффекторных молекул в клеточном ядре. Регуляция экспрессии совершается в том числе с помощью факторов транскрипции. При активации они проникают в клеточное ядро

и соединяются с определенными участками ДНК. Таким образом происходит регуляция синтеза соответствующих мРНК и синтеза соответствующих белков.

**Регуляция факторов транскрипции.** Факторы транскрипции могут активироваться посредством **фосфорилирования** или **дефосфорилирования**. **Экспрессия** факторов транскрипции также регулируется.

**β-катенин.** Киназа гликогенсинтазы 3β фосфорилирует β-катенин и так осуществляет его инактивацию. Торможение киназы гликогенсинтазы 3β инсулином (путем ФИ-3-киназы) способствует усиленному образованию активного β-катенина, который, являясь фактором передачи (транскрипции), стимулирует экспрессию большого количества генов, необходимых для митоза. Таким образом инсулин способствует делению клетки, в том числе посредством повышенного образования β-катенина.

**Регуляция с помощью гормональных рецепторов цитозоля.** Некоторые гормоны соединяются с внутриклеточными рецепторами. Гормональный рецептор тоже проникает в клеточное ядро и регулирует экспрессию гормонозависимых генов (см. следующую главу).

**Регуляция посредством расщепления.** Функция новообразования и расщепления заключается в определении количества эффекторных молекул. Оно регулируется не только с помощью изменения экспрессии, но и с помощью изменения процесса расщепления. Расщепление белка осуществляется в результате присоединения убиквитина (убиквитинирования). Стимуляция соответствующей убиквитинлигазы способствует расщеплению эффекторной молекулы.

**Коротко**

**Регуляция активности и экспрессии эффекторных молекул**

Приспособительная реакция клеток осуществляется посредством регуляции **функций** и экспрессии эффекторных молекул. Деятельность молекул регулируется процессом фосфорилирования/дефосфорилирования. **Экспрессия** находится под контролем факторов транскрипции. **Расщепление** регулируется убиквитинированием.

## 2.2. Рецепторы и гетеротримерные G-белки

### *Взаимодействие лигандов и рецепторов*

! Рецепторы — это белки, которые специфично связываются с лигандом и способствуют передаче сигнала в клетку.

**Рецепторы и лиганды.** Согласно принципу, описанному Эмилем Фишером, к рецепторам присоединяются весьма специфические молекулы,

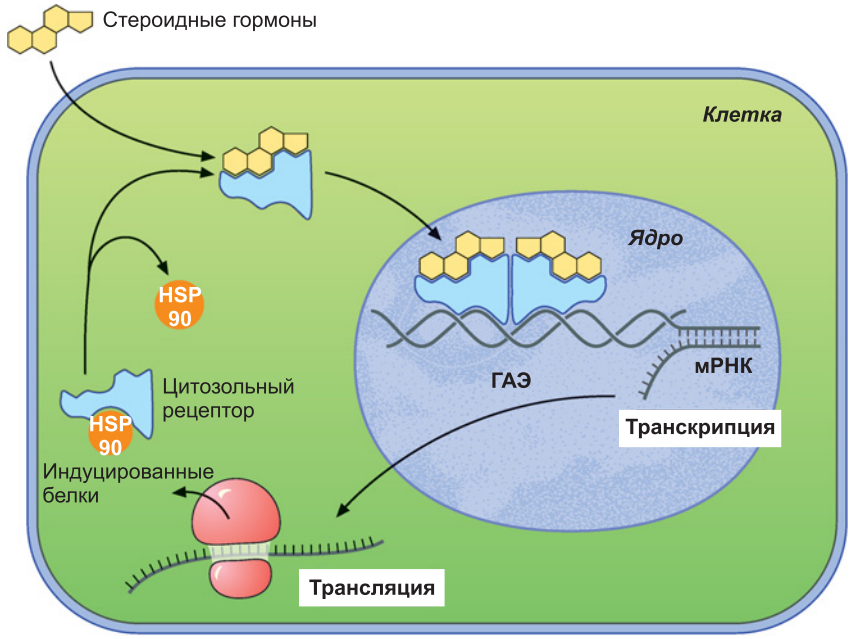



**Рис. 2.1. Действие гормонов на внутриклеточные рецепторы.** Стероидные гормоны (например, глюкокортикоиды) связываются с цитозольными рецепторами. Комплекс гормон—рецептор проникает в клеточное ядро и взаимодействует с гормон-акцепторными элементами (ГАЭ); образуются соответствующие мРНК; по матрице мРНК рибосомы эндоплазматического ретикулума осуществляют синтез (трансляцию) гормон-индуцированных белков. (По данным: Lang, 2000.)

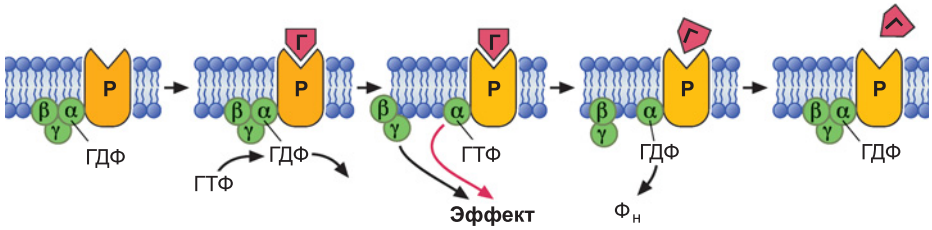



**Рис. 2.2. Активация гетеротримерных G-белков.** После связывания гормона (Г) с рецептором (Р) гетеротримерный G-белок ГДФ в составе α-субъединицы замещается на ГТФ, а субъединицы β и γ отделяются. В такой конфигурации гормон начинает функционировать. G-белок снова инактивируется путем отщепления фосфатной группы (образование ГДФ). В результате α-субъединица опять объединяется с β- и γ-субъединицами. (По данным: Lang, 2000.)

называемые лигандами. Для гормональных рецепторов примером лиганд являются **гормоны**, для рецепторов факторов роста — соответствующие **факторы роста**, для рецепторов Т- или В-клеток– подходящие **антигены**.

**Внутриклеточные рецепторы.** Некоторые гормоны (такие как глюкокортикостероиды, минералокортикоиды, половые гормоны, гормоны щитовидной железы, витамин D и ретиноиды) проникают в клеточную мембрану и соединяются с внутриклеточными рецепторами. При соединении с гормоном происходит конформационное изменение рецептора, комплекс, состоящий из рецептора и лиганда, входит в клеточное ядро и прикрепляется к определенным участкам ДНК (рис. 2.1). Комплекс служит фактором транскрипции (разд. 2.1) и вызывает экспрессию генов раннего ответа. Их могут регулировать гены другой группы, которые также могут влиять на деятельность гормона.

**Поверхностные рецепторы клетки.** Белки, передающие внеклеточные сигналы клетке, называются поверхностными рецепторами клетки. Эти рецепторы состоят из трех основных областей: внеклеточной, трансмембранной и внутриклеточной. Внеклеточная область служит соединению с лигандами, трансмембранная область — укреплению в клеточной мембране, а внутриклеточная область — передаче сигнала в клетку.

### *Гетеротримерные G-белки*

> **!** Гетеротримерные белки, связывающие ГТФ, обеспечивают распространение гормоноиндуцированных сигналов в клетку.

**Активация.** Многие гормональные рецепторы клеточной мембраны функционируют посредством активации белков, связывающих ГТФ (G-белков), которые состоят из трех субъединиц: α, β и γ (гетеротримерные G-белки). В пассивном состоянии α-субъединица гетеротримерных G-белков соединяется с G-белками (рис. 2.2). Присоединение лиганда к гормональному рецептору вызывает конформационное изменение, и происходит обмен ГДФ на **ГТФ** в α-субъединице G-белка. Связующая с ГТФ α-субъединица отделяется от субъединиц β и γ, при этом активируясь, и становится способной к дальнейшей передаче сигнала.

**Инактивация.** Если лиганд отделяется от своего рецептора, то конформация α-субъединицы тоже изменяется. В результате активности ГТФазы ГТФ расщепляется до ГДФ, а α-субъединица белка снова соединяется со звеньями β и γ (рис. 2.2). Передача АДФ-рибозил-группы препятствует ак-

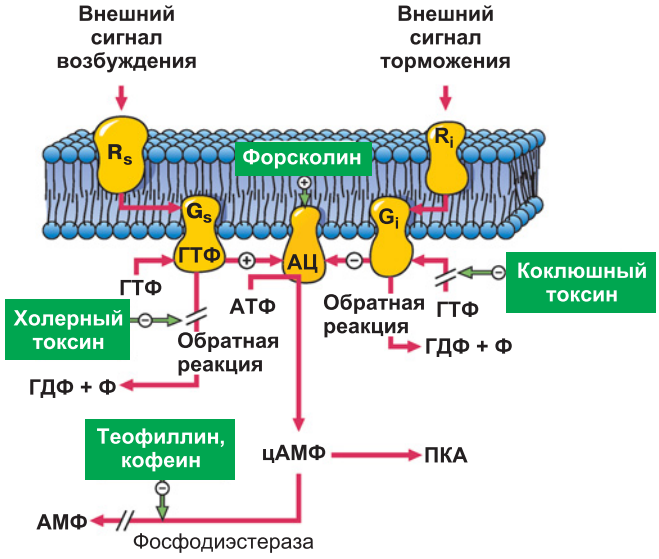



**Рис. 2.3. Реакционная цепь внутриклеточного посредника цАМФ.** Возбуждающие или тормозные внешние сигналы вызывают активацию мембранных рецепторов $R_s$ и $R_i$. Эти рецепторы опосредуют регуляцию G-белков, способных вступать в реакцию с внутриклеточным ГТФ (гуанозинтрифосфатом), а также стимулировать или ингибировать внутриклеточную аденилатциклазу (АЦ). АЦ катализирует преобразование АТФ в цАМФ. Под влиянием фосфодиэстеразы цАМФ расщепляется до АМФ. Свободный цАМФ активирует протеинкиназу А (ПКА), которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных белков; таким образом реализуется реакция на внеклеточный стимул. Образование и расщепление цАМФ усиливается (+) или ингибируется (–) лекарственными средствами и токсинами (см. 2.1)

тивности ГТФ и ее инактивации. Так, бактериальные токсины, например холерный и коклюшный, препятствуют инактивации определенных G-белков (**рис. 2.3**).

**Коротко**

**Рецепторы**

Рецепторы — это белки, которые соединяются с лигандами и этим способствуют передаче сигналов в клетку. Функционирование клетки может регулироваться с помощью внутриклеточных и мембраноустойчивых рецепторов. **Внутриклеточные рецепторы** состоят из двух участков, один из которых связывается с гормонами, а другой — с ДНК. Выполняя функцию факторов транскрипции, они осуществляют клеточную деятельность липофильных гормонов. **Поверхностные рецепторы** вызывают каскад сигналов после соединения с внеклеточными лигандами.

**Гетеротримерные G-белки**

Действие поверхностных рецепторов часто осуществляется с помощью гетеротримерных G-белков. Активация и инактивация этих белков происходит посредством соединения ГДФ и ГТФ, а также конформационных изменений субъединиц белка.

## 2.3. Циклические нуклеотиды в роли вторичных мессенджеров

### *Циклический аденозинмонофосфат*

! С помощью аденилатциклазы образуется циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который активирует протеинкиназу А и может оказывать влияние на эффекторные молекулы и процесс экспрессии генов; в результате этого цАМФ снова инактивируется под воздействием фосфодиэстеразы.

**Аденилатциклаза.** Активированные α-субъединицы определенных гетеротримерных G-белков ($G_S$) взаимодействуют с аденилатциклазой, которая преобразует АТФ в **циклический АМФ** (рис. 2.3). цАМФ — внутриклеточный медиатор (вторичный мессенджер), который осуществляет действие гормона (первичный посредник) в клетке. цАМФ присоединяется к **протеинкиназе А** (ПКА) и активирует ее. ПКА фосфорилирует определенные **ферменты**, **ионные каналы** и другие **транспортные белки** в серине или треонине, оказывая тем самым влияние на их функции. цАМФ может накапливаться в ионных каналах и активировать их без участия ПКА.

ПКА фосфорилирует **фактор транскрипции белок CREB** (*cAMP responsive element binding protein*) и вызывает экспрессию цАМФ-зависимых генов. В результате цАМФ может активировать ионные каналы напрямую.

Большое количество **гормонов**, например адреналин (через β-рецепторы), глюкагон, паратгормон, кальцитонин, большинство пептидных гормонов таламуса и гипоталамуса (за исключением соматостатина; см. ниже) и другие тканевые гормоны, передают сигнал описанным здесь образом. Некоторые примеры цАМФ-зависимой регуляции представлены в **табл. 2.1**.

**Инактивация.** Под воздействием **фосфодиэстеразы** происходят расщепление цАМФ до 5'-АМФ и его инактивация. Ингибирование фосфодиэстеразы (в частности, кофеином) приводит к повышению концентрации цАМФ в цитозоле и тем самым способствует выполнению функций клетки, зависимых от цАМФ (кофеин оказывает влияние преимущественно при стимуляции пуринергических рецепторов). Под воздействием серин/треонинфосфопротеинфосфатазы (PP1, PP2a, b, c) фосфорилирование белков останавливается, в результате чего действие ПКА блокируется.

**2.1.** *Холерный токсин*

Возбудитель холеры — холерный вибрион — продуцирует холерный токсин, вызывающий перемещение группы АДФ-рибозы в $G_S$α-субъединицу G-белка. При этом ГТФаза ингибируется, но G-белок остается в активном состоянии. В результате возникает очень сильная и продолжительная активация аденилатциклазы в эпителии кишечника. Повышенное образование цАМФ приводит к открыванию хлорных каналов в люминальной мембране эпителия кишечника. Из-за усиленного выделения NaCl и воды возникает диарея, которая приводит к угрожающей жизни потере жидкости.

**Торможение образования цАМФ.** Гетеротримерные G-белки могут не только активировать ПКА, но и тормозить ее. Для этого рецептор взаимодействует с одним из ингибированных $G_i$-белков. После отщепления ГТФ и распада соединения субъединиц α, β и γ $G_i$-белки тормозят выделение аденилатциклазы, а клеточная концентрация цАМФ и активность ПКА соответственно снижаются. Эти механизмы используются такими гормонами, как ацетилхолин, соматостатин, ангиотензин II или адреналин (через $\alpha_2$-рецепторы). Затормаживая образование цАМФ, соматостатин может препятствовать **выделению $Cl^-$**, а адреналин — **выбросу инсулина**.

### *Циклический гуанозинмонофосфат*

! Гуанилатциклаза образует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который оказывает влияние на функции клетки при участии G-киназы; цГМФ помогает функционировать оксиду азота (NO) — чрезвычайно быстро распадающемуся медиатору.

**Таблица 2.1.** Примеры цАМФ-зависимой регуляции клеточных функций

| Гормон или стимул | Орган | Молекулярный эффект (↑ — стимуляция, ↓ — ингибирование) | Физиологическая функция |
|---|---|---|---|
| Адреналин ($\beta_1$-рецепторы) | Сердце | ↑ Катионные каналы | Частота сокращений (разд. 20.1, 20.2) |
| Адреналин ($\beta_1$-рецепторы) | Сердце | ↑ $Ca^{2+}$-каналы | Сократимость миокарда (разд. 20.1, 20.2) |
| Адреналин | Головной мозг | ↓ $K^+$-каналы | Возбудимость (разд. 5.5) |
| Адреналин ($\beta$-рецепторы) | Мышцы | ↓ Гликогенсинтаза | Гликогенолиз (разд. 20.1, 20.2) |
| Глюкагон | Печень | ↓ Гликогенсинтаза | Гликогенолиз (разд. 21.4) |
| Антидиуретический гормон | Почки | ↑ Водные каналы в почках | Повышенная реабсорбция воды в почках (разд. 29.4) |
| Паратгормон | Почки | ↓ Переносчик фосфатов в почках | Повышенное выведение фосфатов через почки (разд. 31.2) |
| Вазоактивный интестинальный полипептид | Поджелудочная железа | ↑ $Cl^-$-каналы, $K^+$-каналы | Секреция $NaCl^-$, $KCl^-$ и воды (гл. 38) |
| Глюкоза | Вкусовые рецепторы | ↓ $K^+$-каналы | Ощущение сладкого вкуса (разд. 19.2) |
| Одоранты | Вкусовые рецепторы | ↑ Катионные каналы | Ощущение запаха (разд. 1.5) |

**Рецепторы гуанилатциклазы.** Лишь некоторые рецепторы соединяются с **гуанилатциклазой**, которая высвобождает цГМФ из ГТФ, а цГМФ присоединяется к протеинкиназе G, оказывающей влияние посредством фосфорилирования белка. Среди прочих она активирует $Ca^{2+}$-АТФазу, которая выкачивает $Ca^{2+}$ из клетки; при участии цГМФ на нее воздействует в том числе и атриопептин. цГМФ также может присоединяться к ионным каналам и тем самым регулировать их активность. Активируемый с помощью цГМФ катионный канал регулирует активность, например, зрительных рецепторов (разд. 18.5).

**Оксид азота.** Так называемые растворимые гуанилатциклазы регулируются не через рецепторы, а под воздействием **оксида азота (NO)**, который образуется в клетке из аргинина при участии NO-синтаз (NOS). NOS в эндотелиальных клетках (eNOS) и мозге (nNOS) активируются с помощью $Ca^{2+}$. При воспалении выделяется индуцируемая NOS (iNOS), не требующая повышенной концентрации $Ca^{2+}$ в цитозоле для активации. Будучи очень нестабильным соединением, NO предназначен для осуществления краткосрочных эффектов и способен модифицировать функции белков посредством нитрозации. Прежде всего он имеет большое значение при регуляции тонуса сосудов и передаче сигналов нейронам, однако играет важную роль и при регуляции генетически запрограммированной гибели клетки.

**Коротко**

**Циклические нуклеотиды**

Многие гормональные рецепторы регулируют деятельность клеток посредством циклических нуклеотидов, выполняющих функцию вторичных мессенджеров. Циклический аденозинмонофосфат (**цАМФ**) активирует протеинкиназу A и тем самым получает возможность оказывать влияние на молекулярные эффекторы и экспрессию генов. Циклический ГМФ (**цГМФ**) оказывает действие на функции клетки с помощью G-киназы. Концентрацию обоих вторичных посредников цАМФ и цГМФ регулирует активность аденилатциклазы или гуанилатциклазы.

## 2.4. Сигналы, опосредуемые кальцием

### *Повышение концентрации $Ca^{2+}$ в цитозоле в качестве сигнала*

! Кальций ($Ca^{2+}$) высвобождается из внутриклеточных полостей и устремляется в клетку по ионным каналам клеточной мембраны. Эти каналы могут быть потенциалзависимыми или лигандуправляемыми.

**Высвобождение $Ca^{2+}$.** Чтобы повысить концентрацию $Ca^{2+}$ в цитозоле, рецепторы стимулируют **фосфолипазу С** (ФЛСβ или ФЛСγ). Фосфолипаза отщепляет от определенных фосфолипидов мембраны (фосфатидилинозитолфосфатов) **инозитолтрифосфат** ($IP_3$) (**рис. 2.4**). $IP_3$ присоединяется к каналам внутри эндоплазматического ретикулума, которые способствуют высвобождению $Ca^{2+}$ из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму. Опорожнение внутриклеточных накопителей $Ca^{2+}$ приводит к активации кальциевых каналов в клеточной мембране, или CRAC (*calcium release activated calcium channel*), через которые в цитозоль проникает еще большее количество $Ca^{2+}$. CRAC состоит из *белка канала Orai* и *активирующего белка Stim*.

**Диацилглицерол и протеинкиназа С.** При отщеплении $IP_3$ из фосфолипидов мембраны образуется диацилглицерол. Вместе с $Ca^{2+}$ диацилглицерол активирует протеинкиназу С (ПКС), которая регулирует **транспортные белки**, расположенные в клеточной мембране. Таким образом, ПКС стимулирует обмен $Na^+/H^+$ в NHE1 (разд. 3.1) и тем самым снижает концентрацию $H^+$ в цитозоле. ПКС регулирует дальнейшее разветвление **цитоскелета**, а кроме того, активируя **факторы транскрипции**, контролирует синтез белков (рис. 2.4). Регулируемые с помощью ПКС факторы транскрипции в первую очередь контролируют *ранние гены*, осуществляющие быстрое приспособление клетки к изменяющимся условиям окружающей среды.

**Лигандуправляемые и потенциалзависимые кальциевые каналы.** Внутриклеточная концентрация $Ca^{2+}$ может первично повышаться за счет притока кальция по ионным каналам, благодаря чему некоторые типы нейромедиаторов могут соединяться с каналами, пропускающими $Ca^{2+}$, и открывать их (разд. 4.5). В результате этого так называемые возбудимые клетки располагают потенциалзависимыми проницаемыми кальциевыми каналами, активность которых регулируется посредством разницы потенциала через клеточную мембрану. При нормальной поляризации клеточной мембраны (наибольшее значение составляет –60 мВ) каналы закрыты, при деполяризации они активируются (разд. 4.2). По каналам передача сигнала между клетками воздействует на потенциал клеточной мембраны.

### *Действие $Ca^{2+}$*

! $Ca^{2+}$ влияет на активность и экспрессию эффекторных молекул с помощью кальмодулина/кальцинейрина или путем непосредственного соединения.

**Кальмодулин и кальцинейрин.** Вместе с ПКС $Ca^{2+}$ соединяется с внутриклеточным рецептором кальция кальмодулином (рис. 2.4). В результате соединения $Ca^{2+}$ и кальмодулина происходит конформационное изменение кальмодулина, которое может стимулировать фосфатазу **кальцинейрина**. Важнейшим компонентом сигнального пути кальцинейрина является фактор транскрипции **НФАТ** (нуклеарный фактор активируемых Т-лимфоцитов). Кальцинейрин дефосфорилирует НФАТ, который в дефосфорилированном состоянии проникает в ядро из цитозоля и стимулирует там транскрипцию генов.

**Кальцийзависимые функции.** $Ca^{2+}$ регулирует множество функций клетки, например сокращение мышц, определяет состояние цитоскелета, осуществляет регуляцию ферментов, принимающих участие в обмене веществ (например, распад гликогена), слияние везикул с мембраной клетки и тем самым выброс нейромедиаторов и гормонов, экспрессию генов, важных для пролиферации клетки, а также активацию ферментов, способных вызвать генетически запрограммированную гибель клетки (апоптоз). Некоторые примеры кальцийзависимой регуляции представлены в **табл. 2.2**.

**Специфика $Ca^{2+}$-сигналов.** Из большинства кальцийзависимых функций клетки лишь незначительная часть реализуется в клетке, ведь $Ca^{2+}$ не может стимулировать одновременно и деление клетки и ее смерть. Специфика действия, оказываемого $Ca^{2+}$, определяется **исходным состоянием клетки**, т. е. одновременно и воздействующими на клетку другими сигналами, и снабжением эффекторными молекулами.

Исходя из этого временна́я последовательность $Ca^{2+}$-сигналов приобретает большое значение. С одной стороны, **кальциевые осцилляции**, при которых концентрация внутриклеточного $Ca^{2+}$ краткосрочно и нестабильно повышается (например, каждую минуту на несколько секунд), вызывают такие процессы, как экспрессия генов, необходимая для пролиферации клетки. С другой стороны, в клеточной мембране происходит разрушение липидных структур, за которым следует перемещение фосфатидилсерина, а также накопление $Ca^{2+}$ в митохондриях с последующей митохондриальной деполяризацией. Это приводит к продолжительному повышению концентрации $Ca^{2+}$ и апоптозу клетки (разд. 2.5).

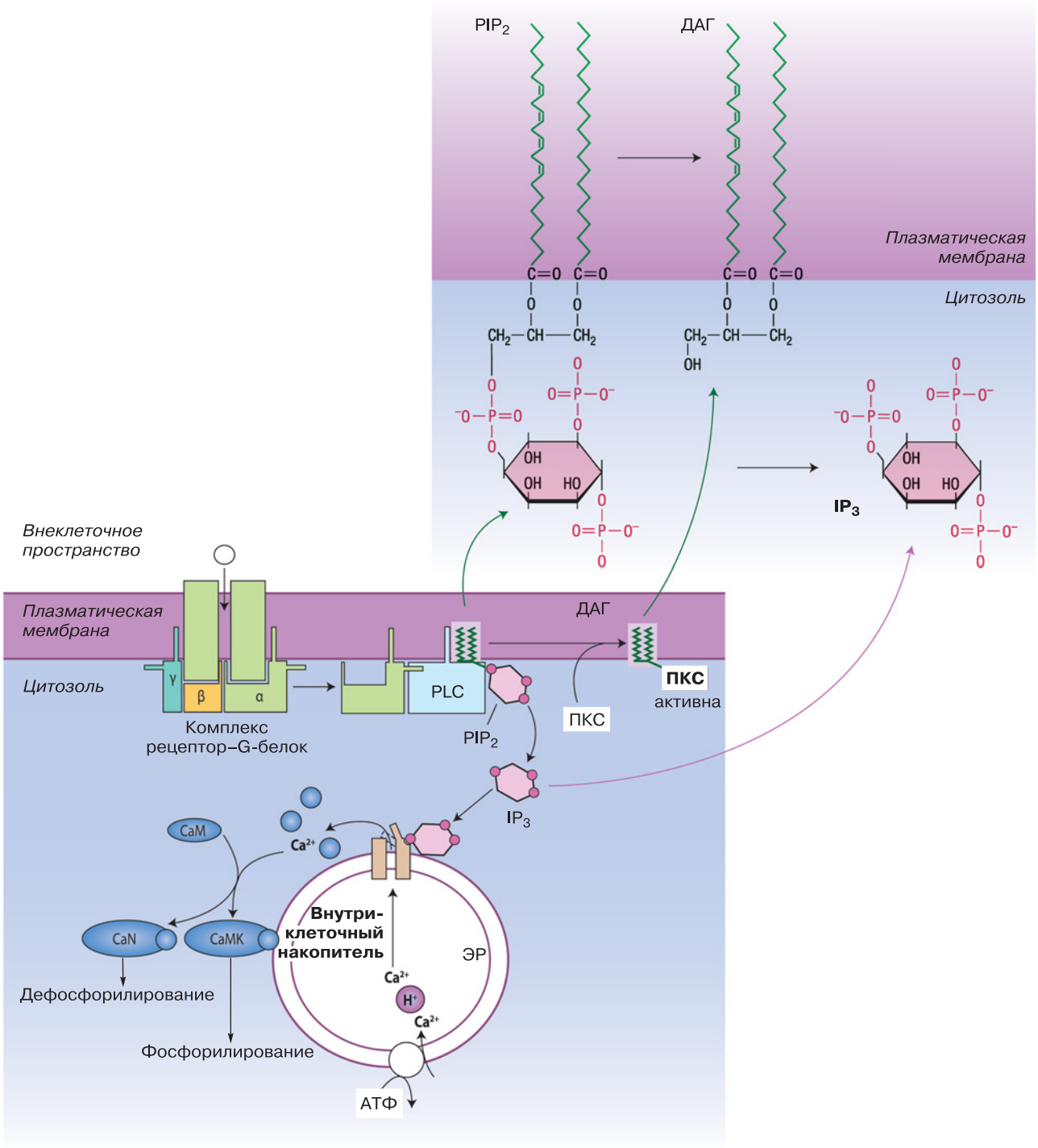



**Рис. 2.4. Пути передачи сигналов, зависимых от $Ca^{2+}$ и диацилглицерола (ДАГ).** Фосфолипаза C (PLC) отщепляет от фосфолипидов клеточной мембраны инозитолтрифосфат ($IP_3$). $IP_3$ активирует $Ca^{2+}$-каналы, так что $Ca^{2+}$ выходит из внутриклеточных депо и повышается внутриклеточная концентрация $Ca^{2+}$. В результате $Ca^{2+}$ регулирует активность транспортных белков, ферментов и транскрипцию генов. Существует два механизма регуляции: прямой либо опосредованный через связывание $Ca^{2+}$ с кальмодулином, т. е. активацию кальмодулин-зависимых киназ (CaMK) и фосфатаз (кальцинейрин, CaN). При расщеплении $IP_3$ образуется ДАГ, который при участии $Ca^{2+}$ активирует протеинкиназу C (ПКС)

**Таблица 2.2.** Примеры кальцийзависимой регуляции клеточных функций

| Гормон или стимул | Орган | Молекулярный эффект (↑ — стимуляция, ↓ — ингибирование) | Физиологическая функция |
|---|---|---|---|
| Деполяризация | Миокард | ↓ Тропомиозин | Сокращение (разд. 6.3) |
| Деполяризация | β-Клетки поджелудочной железы, нейроны | ↑ Белки фузионной поры секреторных везикул (например, синаптотагмин) | Секреция инсулина (разд. 21.4) и нейромедиаторов (разд. 5.7) |
| Холецистокинин | Экзокринные клетки поджелудочной железы | ↑ $K^+$-каналы | Высвобождение NaCl (разд. 3.8) |
| Глутамат (АМФА) | Гиппокамп | ↑ AMPA-рецепторы | Память (разд. 5.9) |
| Гистамин | Эндотелий | ↑ NO-синтаза | Расширение сосудов (разд. 28.8) |
| Антигены | Т-лимфоциты | ↑ Фактор транскрипции НФАТ | Деление клетки, активация (разд. 24.2) |
| Факторы роста | Разнообразные клетки | ↑ Факторы транскрипции | Деление клетки |
| Окислительный стресс | Разнообразные клетки | ↑ Перемещение фосфатидилсерина | Апоптоз |

**Коротко**

**Кальцийпроводимые сигналы**

Активность фосфолипазы индуцирует образование $IP_3$ и ДАГ. $IP_3$ осуществляет выход $Ca^{2+}$ из внутриклеточных полостей. Опорожнение накопителей активирует кальциевые каналы клеточной мембраны (CRAC). Другие кальциевые каналы в мембране могут активироваться с помощью лигандов или посредством процесса деполяризации.

Повышение концентрации кальция цитозоля выступает в роли сигнала. При этом выполняется целый ряд кальцийзависимых функций клетки:

- В сочетании с другими молекулами $Ca^{2+}$ прямо или косвенно регулирует ПКС, кальмодулин, кальцинейрин и факторы транскрипции.
- $Ca^{2+}$ среди прочих регулирует такие процессы, как сокращение мышц, выброс медиаторов или гормонов, обмен веществ, пролиферацию клетки и апоптоз.

Кальцийзависимые функции определяет временна́я последовательность сигналов $Ca^{2+}$.

## 2.5. Регуляция пролиферации и гибели клетки

### *Передача сигнала от рецепторов, отвечающих за факторы роста*

! Фермент тирозинкиназа проводит сигналы, поступающие от факторов роста.

**Активация тирозинкиназ.** Соединение лиганда с рецептором, отвечающим за **фактор роста**, например эпидермальным фактором роста (*epidermal growth factor*, *EGF*), с EGF-рецептором или антигеном с рецептором Т-клетки, приводит к первичной активации **тирозинкиназ** (**рис. 2.5**). В случае с EGF-рецептором это вызывает **фосфорилирование** самого рецептора (**аутофосфорилирование**), в случае с рецептором Т-клетки — фосфорилирование белков, взаимодействующих с рецептором. Оба принципа касаются почти всех рецепторов, отвечающих за факторы транскрипции. Инсулин тоже действует под влиянием тирозинкиназ. Фосфорилирование тирозина прекращается при участии тирозинфосфатазы.

**Образование полипротеиновых соединений при участии адаптерных белков.** Фосфорилированный в рецепторе остаток тирозина или связующие белки служат местом соединения цитозольных белков, способных взаимодействовать только с активированным комплексом рецепторов. К таким белкам относятся в первую очередь **адаптерные белки**, например Grb-2-белок (рис. 2.5).

**Распространение сигнала.** Связующие адаптерные белки присоединяют к рецепторному комплексу другие молекулы, благодаря чему усиливается сигнал, возникший при слиянии с лигандом. Путем селективного присоединения и группировки определенных «сигнальных модулей» из некоторых последовательностей сигналов можно получить целый ряд внутриклеточных функций. Если, например, соответствующий адаптерный белок присоединяет сигнальные молекулы, активирующие сигнальный путь A + C + E, то возникает сигнал, отличный от того, который образуется, если присоединяются сигнальные молекулы, стимулирующие сигнальные пути A + B + D.

### *Малые G-белки*

**!** Малые G-белки регулируют пролиферацию клетки, ее дифференцировку и гибель путем активации киназных каскадов и воздействия на цитоскелет.

**Активация.** Малые G-белки, имеющие молекулярную массу, равную 20–30 кДа, будучи гетеротримерными G-белками, в неактивном состоянии соединяются с ГДФ. При обмене ГДФ на ГТФ малые G-белки активируются (рис. 2.5). Активация малых G-белков происходит за счет **факторов обмена гуаниловых нуклеотидов**. Они отделяют ГДФ от малого G-белка, благодаря чему осуществляется присоединение ГДФ, в значительно большей концентрации содержащегося в клетке, чем ГТФ. К наиболее известным факторам обмена относится **SOS-белок**. Инактивация малых G-белков происходит в результате гидролиза связанного ГТФ (рис. 2.5).

**Белок Ras.** Самый известный малый G-белок — белок Ras (рис. 2.5). Он активируется с помощью SOS-белка и среди прочего регулирует **пролиферацию клетки**. С помощью **Raf-киназ** Ras приводит в активное состояние **MAP-киназы** (митоген-активируемые протеинкиназы), которые регулируют синтез новых протеинов или контролируют цитоскелет (рис. 2.5).

**Фосфатидилинозитол-3-киназа.** Далее Ras активирует фосфатидилинозитол-3-киназу ($PI_3$-К). $PI_3$-К вырабатывает в мембране «заякоренный» фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат, к которому могут присоединяться **протеинкиназа B** и **фосфатидилинозитолзависимая киназа PDK** (рис. 2.5.).

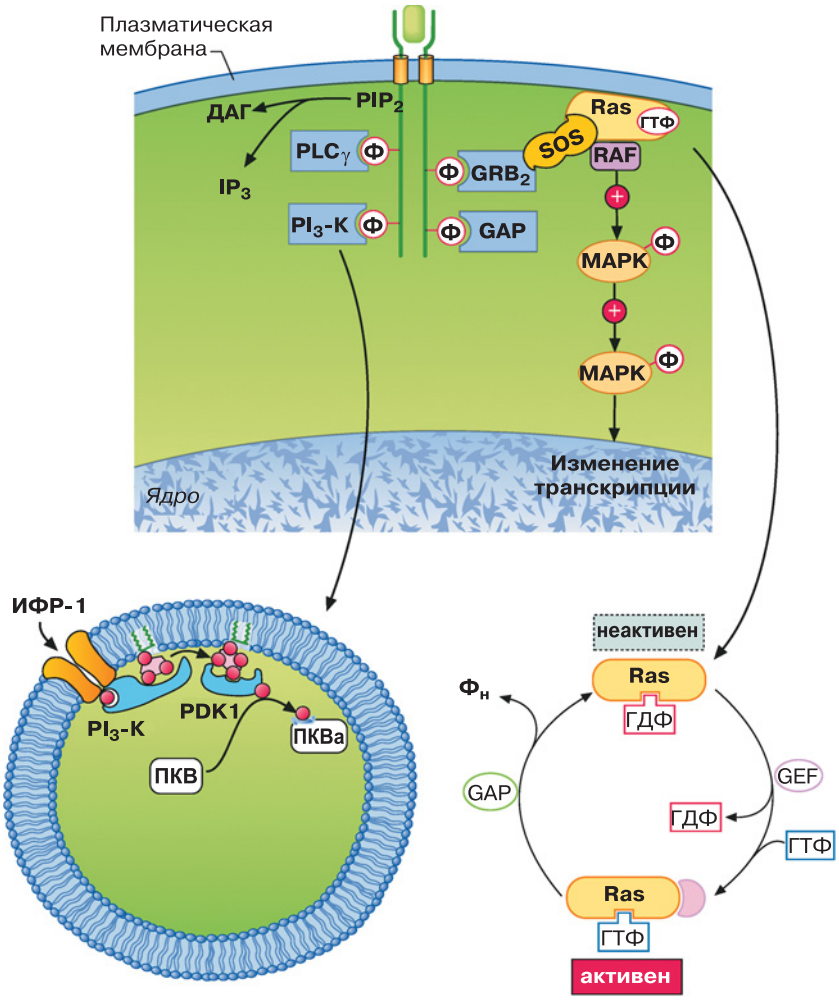



**Рис. 2.5. Рецепторы тирозинкиназ.** При аутофосфорилировании остатка тирозина в структуре рецептора киназ создаются участки докинга адаптерных белков, с которыми затем связываются сигнальные молекулы. Например, адаптерный белок $GRB_2$/SOS связывается с фактором обмена ГДФ на ГТФ, благодаря чему активируется G-белок Ras. При гидролизе ГТФ белок Ras инактивируется. Фосфатидилинозитол-3-киназа ($PI_3$-К) присоединяется к рецептору тирозинкиназы. В клеточной мембране образуется «заякоренный» фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат [$PI(3,4,5)P_3$], который соединяется с протеинкиназой B (ПКВ) и фосфатидилинозитолзависимой киназой (PDK). Таким образом PDK может фосфорилировать киназу ПКВ, активируя ее

Таким образом осуществляется взаимодействие обеих киназ, а PDK может фосфорилировать ПКВ и тем самым активировать ее. Путем фосфорилирования ПКВ активирует NO-синтазу и благодаря этому может регулировать ширину сосудов (разд. 28.8). В то же время, ПКВ затормаживает киназу 3 гликогенсинтазы GSK3 и тем самым оказывает влияние на обмен веществ. В результате ПКВ фосфорилирует и инактивирует Bad — белок, способный вызвать апоптоз (см. ниже).

**Активация других малых G-белков.** Наконец, Ras участвует в регуляции других малых G-белков (рис. 2.5), особенно малых G-белков **Rac** и **Rho**. Среди прочего Rac и Rho регулируют цитоскелет и **стресс-активируемые киназы**, которые передают сигнал через фактор транскрипции AP-1 в ядро. Транскрипция генов и синтез новых белков позволяют клетке реагировать на измененные внеклеточные условия.

## 2.2. *Онкогены*

Онкогены — это внедренные в клетки хозяина гены вируса либо измененные в результате мутации клеточные гены, которые повышают пролиферацию клетки или препятствуют апоптозу клетки. Часто они обнаруживаются в опухолевых клетках, развитию которых способствуют. К продуктам онкогенов, в частности, относятся рецепторы тирозинкиназ v-Erb, цитозольные киназы Src и Raf, факторы транскрипции Myc, Jun, Fos и Myb, малый G-белок Ras и антиапоптозный протеин Bcl-2. Обнаруженные мутации Ras сопровождаются активацией Ras путем задержки отсоединения фосфатной группы от ГТФ и последующей инактивации G-белка.

### *Апоптоз и некроз*

**!** При апоптозе активируется внутриклеточная сигнальная программа, приводящая к смерти клетки.

**Значение апоптоза.** В нашем организме благодаря пролиферации постоянно образуются новые клетки, а в процессе апоптоза они удаляются. Посредством пролиферации клетки и апоптоза происходит регуляция количества клеток и приспособление их к функциональным требованиям. Кроме того, количество поврежденных, инфицированных внутриклеточными возбудителями или неконтролируемо размножающихся клеток может уменьшаться в результате апоптоза. Апоптозом называют самоубийство клетки, происходящее в соответствии с определенной программой.

**Признаки апоптоза.** При апоптозе происходят типичные изменения клетки, в частности **сжатие ее**, **фрагментация ДНК**, конденсация ядерного хроматина, фрагментация ядра и блокада частей клетки (**апоптических телец**). При высокой внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$ в клеточной мембране накапливается **фосфатидилсерин**. На поверхности апоптических клеток фосфатидилсерин соединяется с рецепторами макрофагов, которые фагоцитируют апоптические клетки, а затем разрушают их внутриклеточно. При этом происходит блокада высвобождения внутриклеточных белков, которое иначе могло бы привести к воспалению.

**Стимулы апоптоза.** Апоптоз может быть вызван как **рецепторами**, например CD95 или рецептором фактора некроза опухоли, так и **внешним стрессовым раздражителем**, таким как ионизирующие лучи, ультрафиолет, высокая температура или цитостатики (**рис. 2.6**).

**Каспазы.** Апоптоз возникает в результате активации внутриклеточных протеаз семейства каспаз. Каспазы расщепляют белки между аминокислотами **цистеином** и **аспартатом**. Вышеназванные рецепторы или стимулы активируют каспазу 3, фермент, отвечающий за осуществление апоптоза, с помощью

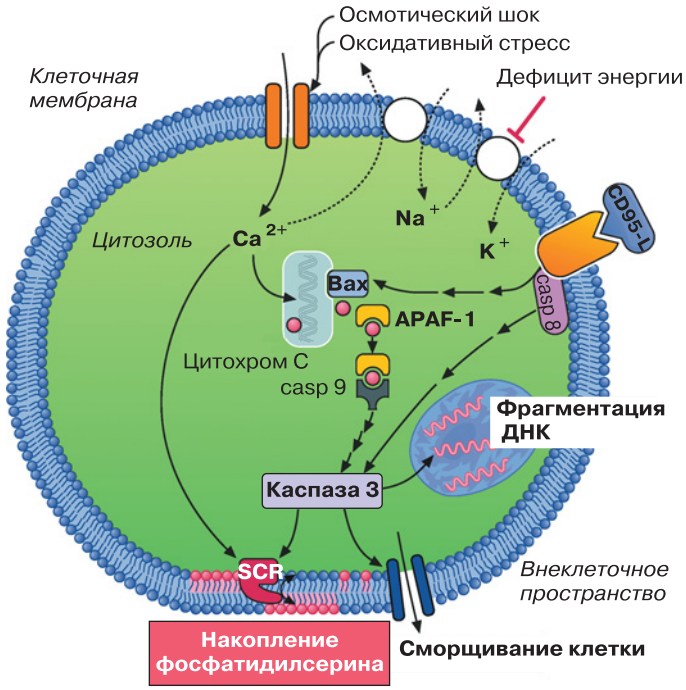



**Рис. 2.6. Апоптозные сигнальные каскады.** Запуск апоптоза может произойти в результате повреждения клетки или митохондрий, а также посредством рецепторов (например, рецептора CD95). При участии белка Bax митохондрии высвобождают цитохром C (*кружок*), который вместе с адаптерным белком APAF-1 активирует каспазу 9 (casp 9). Затем активируется каспаза 3 (casp 3), в клеточной мембране накапливается фосфатидилсерин, открываются каналы клеточной мембраны, происходит сморщивание клетки. В конечном счете активация эндонуклеаз приводит к распаду ядерной ДНК. Апоптоз также может наступить из-за избыточного поступления $Ca^{2+}$ (по катионным каналам) или потери клеткой $Ca^{2+}$ вследствие нарушения работы $Na^+/Ca^{2+}$-насоса

различных промежуточных ферментов. Каспаза 3 прямо или косвенно осуществляет расщепление многих клеточных белков, фрагментацию ядерных ДНК, изменения цитоскелета и распад клетки.

**Митохондрии.** Многие проапоптотические стрессовые раздражители действуют в клетке с помощью так называемых Bcl-2-подобных белков, в основном **Bax**, **Bad** и **Bid**, которые передают апоптический сигнал митохондриям (рис. 2.6). Действие протеинов замедляется белком **Bcl-2.** Взаимодействие этих белков с митохондриями приводит к деполяризации митохондрий и высвобождению цитохрома С. **Цитохром С** связывается с адаптерным белком (**APAF-1**), этот комплекс соединяется с **каспазой 9**, которая тем самым активируется и индуцирует апоптоз.

**Некроз.** Механические, химические и термические повреждения клетки могут снизить целостность клеточной мембраны, в результате чего электролиты и вода проникают внутрь и клетка лопается. В таких случаях принято говорить о некротической смерти клетки.

При недостатке энергии (например, недостаточном кровоснабжении) градиенты потенциала в электролитах больше не могут передаваться через клеточную мембрану (разд. 1.4) и клетка умирает от некроза.

В отличие от апоптоза при некрозе внутриклеточные белки освобождаются, что приводит к возникновению воспалительной реакции. Иногда при повреждении или недостатке энергии, вызывая апоптоз, клетка стремится избежать некроза.

**Коротко**

**Регуляция пролиферации клетки**

Соединение лиганда и рецептора фактора роста вызывает активацию тирозинкиназ. Те в свою очередь приводят либо к фосфорилированию самого рецептора (**аутофосфорилирование**), либо к фосфорилированию белков, которые затем связываются с рецептором.

Фосфорилированный остаток тирозина служит для соединения с адаптерными белками, возникающими при участии мультиферментных комплексов. Сигнал передается в клетку через киназы, малые G-белки и другие сигнальные молекулы.

**Малые G-белки**

Эти белки активируются в результате обмена ГДФ на ГТФ и инактивируются в процессе гидролиза ГТФ. Они регулируют сигнальные пути, которые приводят к пролиферации и дифференциации клетки. Самым известным малым G-белком является белок Ras. За образование и рост опухолей отвечают активные **мутагены *Ras***.

**Регуляция гибели клетки**

**Проапоптические стимулы** вызывают апоптоз посредством:

- активации внутриклеточных протеаз, особенно каспаз, и распада клеточных структур;
- изменений в митохондриях;
- сжатия клетки;
- накопления фосфатидилсерина в клеточной мембране.

Апоптоз служит **физиологическому обмену между клетками** и тканями, без высвобождения внутриклеточных белков и без возникновения воспаления. При **некрозе**, напротив, возникает набухание клетки, происходит высвобождение клеточных белков и воспаление.

## 2.6. Эйкозаноиды

### *Образование эйкозаноидов*

**!** Активация фосфолипазы $A_2$ высвобождает из фосфолипидов мембраны арахидоновую кислоту; из нее среди прочих образуются простагландины и лейкотриены.

**Образование арахидоновой кислоты.** В результате активации **фосфолипазы $A_2$** ($PLA_2$) из фосфолипидов клеточной мембраны обильно высвобождается ненасыщенная жирная кислота — арахидоновая кислота (**рис. 2.7**). При повышении концентрации внутриклеточных ионов $Ca^{2+}$ и наличии опухоли клетки $PLA_2$ активируется. Многие медиаторы, вызывающие воспаление (в частности, гистамин, серотонин, брадикинин), стимулируют $PLA_2$, а глюкокортикоиды, наоборот, замедляют ее образование.

**Продукты циклооксигеназы.** При участии ферментов циклооксигеназы и пероксидазы арахидоновая кислота может преобразовываться в простагландин $H_2$ ($PGH_2$). Из $PGH_2$ в других реакциях способны появляться **простагландины** (например, $PGE_2$ и $PGF_{2\alpha}$) и **тромбоксан**. Простагландины, в частности, образуются клетками, которые недостаточно снабжены энергией или подвергаются вредному воздействию.

Циклооксигеназа ЦОГ1 экспрессируется убиквитарно (прежде всего в тромбоцитах, желудке (см. 2.3), почках).

При воспалительных процессах в макрофагах, лейкоцитах и фибробластах усиленно выделяется индуцируемая циклооксигеназа (ЦОГ2) и обеспечивает повышенное образование простагландинов. Тромбоксан высвобождается в основном при активации тромбоцитов.

**Продукты липоксигеназы.** При воспалительных процессах прежде всего активируются липоксигеназы, образующие **лейкотриены**.

**Эпоксигеназа.** Наконец, в результате окисления из арахидоновой кислоты образуются гидроксиэйкозатетраеновые кислоты (HETE) и эпоксиэйкозатетраеновые кислоты (EET).

### 2.3. *Желудочные кровотечения при использовании блокаторов ЦОГ*

Блокаторы ЦОГ успешно применяют как жаропонижающие, анальгетики и противовоспалительные средства. Снижая уровень тромбоксанов, они уменьшают свертываемость крови, снижая риск тромбоза сосудов. Однако ингибиторы ЦОГ1 препятствуют защитному действию простагландинов, которые ослабляют в желудке секрецию соляной кислоты и образование защитной слизи. Поэтому они могут повреждать стенку желудка (язва желудка, см. 38.5). В сочетании с блокадой свертывания крови это может привести к желудочным кровотечениям. При противопоказаниях назначение ингибиторов ЦОГ1 исключают, кроме экстренных случаев. Специфические ингибиторы ЦОГ2 не препятствуют образованию простагландинов в стенке желудка. Агонисты PGE можно применять при лечении язвы желудка.

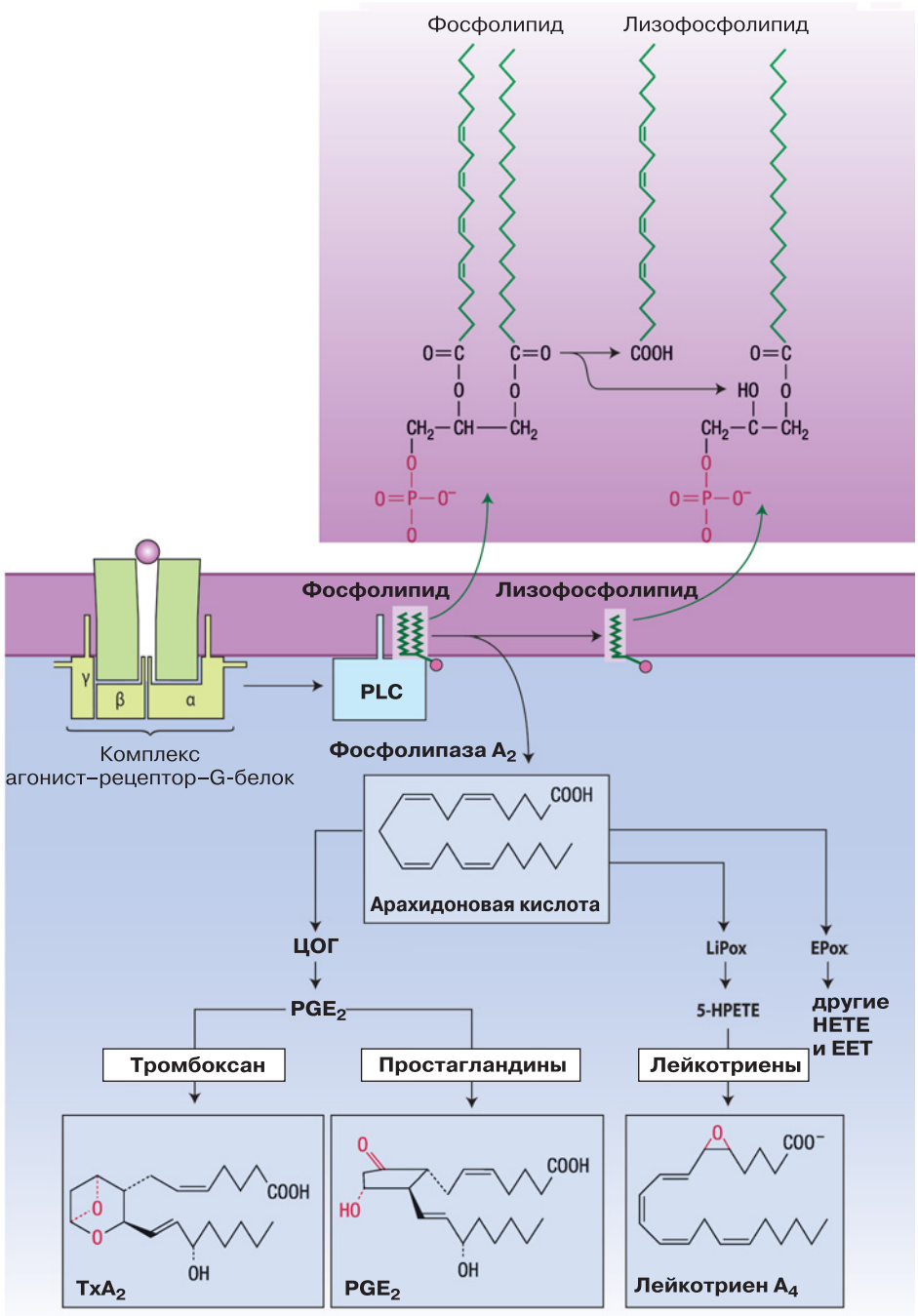



**Рис. 2.7. Эйкозаноиды.** При участии фосфолипазы $A_2$ ($PLA_2$) из фосфолипидов высвобождается арахидоновая кислота. Циклооксигеназа (ЦОГ) обеспечивает синтез простагландинов и тромбоксанов. Липоксигеназа (LiPox) катализирует синтез лейкотриенов, а под влиянием эпоксигеназы (EPox) образуются HETE

### *Действие эйкозаноидов*

**!** Эйкозаноиды выступают как в роли внутриклеточных медиаторов, так и в роли сигнальных веществ для соседних клеток; они должны противодействовать перегрузке и повреждению клеток и тканей.

**Простагландины.** Действие простагландинов в первую очередь нацелено на защиту клетки, образующей простагландин. Оно ограничивает функции клетки (например, выделение соляной кислоты в желудке; см. 2.3) и, расширяя сосуды, способствует обеспечению клетки кислородом и другими веществами. Особенно большое значение отводится простагландинам при воспалительных процессах. Они вызывают **боль** и **повышение температуры тела**, наряду с этим усиливая **кровоснабжение** и **эластичность кровеносных сосудов** (разд. 15.5), что облегчает проникновение антител в поврежденную ткань. Простагландины могут вызывать апоптоз инфицированных клеток, а при последующем фагоцитозе апоптотических клеток уничтожать возбудителей заболеваний.

**Тромбоксан.** Тромбоксан, образующийся прежде всего при активации тромбоцитов, в первую очередь служит для **свертывания крови** (разд. 23.6).

**Блокаторы циклооксигеназы.** К наиболее часто применяемым фармацевтическим препаратам относятся блокаторы ЦОГ. В процессе торможения синтеза простагландинов они снижают температуру тела, ослабляют боль и останавливают воспалительные процессы (разд. 15.6). Затормаживая процесс образования тромбоксана, блокаторы снижают свертываемость крови.

**Действие лейкотриенов.** Лейкотриены прежде всего принимают участие при **воспалительных процессах**. Вызывая сокращение мышц дыхательных путей, они способны затруднять дыхание (**астма**, см. 32.4).

**Действие HETE и EET.** HETE и EET стимулируют процесс высвобождения $Ca^{2+}$ и способствуют пролиферации клетки.

**Коротко**

**Эйкозаноиды**

Эйкозаноиды — группа ненасыщенных жирных кислот, которые являются как внутриклеточными медиаторами, так и сигнальными веществами, передающими сигнал другим клеткам. Как правило, образование эйкозаноидов осуществляется в несколько этапов:

- в результате активации фосфолипазы $A_2$ образуется арахидоновая кислота;
- из нее циклооксигеназа образует простагландины и тромбоксан;
- липогеназа образует лейкотриены;
- эпоксигеназа образует гидроксиэйкозатетраеновые кислоты (HETE).

Простагландины и лейкотриены прежде всего осуществляют воздействие на воспалительные процессы. Тромбоксан принимает участие в свертывании крови.

## Литература


Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002) Molecular biology of the cell, 4th edn. Garland Science, New York

Aranda A, Pascual A (2001) Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol Rev 81: 1269–1304

Berchtold MW, Brinkmeier H, Muntener M (2000) Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. Physiol Rev 80: 1215–1265

Droge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 82: 47–95

Gulbins E, Jekle A, Ferlinz K, Grassmé H, Lang F (2000) Physiology of apoptosis. Am J Physiol 279: F605–F615

Kyriakis JM, Avruch J (2001) Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. Physiol Rev 81: 807–869

Lang F (2009) Encyclopedia of molecular mechanisms of disease. Springer, Berlin Heidelberg New York

Lang F, Boehmer C, Palmada M, Seebohm G, Strutz-Seebohm N, Vallon V (2006) Physiological and pathophysiological significance of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) family of protein kinases. Physiol Rev 86: 1151–1178

McKenna NJ, O'Malley BW (2002) Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. Cell 108: 465

Rebecchi MJ, Pentyala SN (2000) Structure, function, and control of phosphoinositide-specific phospholipase C. Physiol Rev 80: 1291–1335

Rusnak F, Mertz P (2000) Calcineurin: form and function. Physiol Rev 80: 1483–1521

# Глава 3

# Транспорт веществ через мембраны и эпителиальные ткани

*Михаэль Фромм*

## Введение

Туристы, путешествующие по одной из тропических стран, съели мороженое, купленное накануне. Вскоре после этого у них начался профузный понос. Руководитель группы, опытный путешественник, сразу распознал симптомы так называемой «диареи путешественников». Было очевидно, что мороженое содержало патогенные колибактерии, токсины которых вызывают открывание трансмембранных хлорных каналов CFTR (англ. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (рис. 3.4А) на протяжении всего кишечника. В результате действия токсинов происходит обильная секреция ионов хлора, а затем других веществ и воды. Если срочно не будет начато лечение, диарея может стать опасной для жизни у людей с ослабленным иммунитетом, а также у маленьких детей. В течение нескольких дней, пока диарея не прекратится, необходимо обязательно восполнять потерю воды и электролитов. При таком состоянии обычная питьевая вода из кишечника не всасывается. Поскольку в этом регионе подходящие для инфузионной терапии условия отсутствовали, пострадавшие должны были ежедневно принимать по несколько литров регидратирующего раствора, который состоял из чая, одной чайной ложки поваренной соли и двух столовых ложек сахара на один литр. Ионы натрия и глюкоза могут всасываться из раствора в соотношении 2:1 благодаря переносчику SGLT1 (англ. *sodium/glucose cotransporter*) (рис. 3.3Б), который не повреждается токсином; в результате осмотической реакции в ткани поступает вода. После всего случившегося туристы твердо усвоили правило: «Приготовь, прокипяти, очисти либо откажись!»

## 3.1. Трансмембранные транспортные белки

### *Каналы и переносчики*

! Каналы и переносчики — это транспортные белки, которые поддерживают постоянство внутренней среды организма. При врожденных заболеваниях, обусловленных нарушениями функций ионных каналов и переносчиков, наблюдается недостаточное или избыточное содержание транспортируемых растворенных веществ.

**Внутренняя среда.** Организм человека должен постоянно обмениваться веществами с окружающей средой, сохраняя в то же время постоянство собственной жидкой «внутренней среды», хотя обычно вещества поступают в него совершенно в иных соотношениях. Такой обмен веществ на клеточном уровне осуществляется с помощью плазматических мембран, а на уровне целостного организма — при участии эпителиальных тканей.

Мембраны и эпителиальные ткани образуют в организме барьеры между содержащими жидкость полостями и осуществляют регулируемый транспорт веществ и воды через эти барьеры. Поскольку состав потребляемых продуктов питания не подвергается достаточно строгому контролю, организм поддерживает постоянство внутренней среды за счет регуляции выделительных процессов через почки, кишечник, легкие и кожу.

**Транспортные функции каналов и переносчиков.** Транспортные белки асимметрично распределены в апикальной и базолатеральной частях мембраны эпителиальных клеток. По функциональным характеристикам транспортеры подразделяются на каналы и переносчики (в случае особой организации — насосы) **(табл. 3.1)**. Каналы и переносчики — это **интегральные мембранные белки**, которые многократно пронизывают клеточную

**Таблица 3.1.** Некоторые свойства мембранных транспортных белков

| | Скорость обмена в 1 с | Количество на 1 клетку | Отличительные характеристики | Обозначения |
|---|---|---|---|---|
| Каналы | $10^6$–$10^8$ | $10^2$–$10^4$ | Отсутствие сопряженного транспорта | |
| Переносчики | $<10^4$ | $10^4$–$10^{10}$ | Отсутствие воротного механизма | Унипортер<br>Симпортер<br>Антипортер |
| Насосы (первично-активные переносчики) | $10^2$ | $10^5$–$10^7$ | Отсутствие воротного механизма, наличие гидролиза АТФ | |

мембрану и в большинстве своем проявляют высокую специфичность в отношении транспорта определенных веществ или групп сходных веществ. Для работы обоих видов транспортеров свойственна насыщаемость. Перечень важнейших транспортных белков клеточных мембран выборочно представлен в табл. А1 (см. Приложение).

**Специфичность.** Каналы и переносчики обладают специфичностью к частицам определенного класса или к воде. Кроме того, они подразделяются по своей проницаемости и молекулярной структуре. Следует отметить, что функционально сходные транспортеры могут различаться по структуре в зависимости от типа клетки, что привело к идентификации большого числа каналов и переносчиков. С клинической точки зрения важно учитывать, что некоторые **наследственные заболевания** обусловлены патологией транспортеров только одного типа, например **кистозный фиброз** (см. 3.1) и **синдром Бартера** (см. 3.3)

### 3.1. *Кистозный фиброз (муковисцидоз)*

**Симптомы.** Нарушение транспорта в клеточных мембранах нередко становится первопричиной патологии органов. Примером может служить кистозный фиброз (КФ, муковисцидоз) — распространенное наследственное заболевание. Характерные клинические признаки могут показаться лишенными взаимосвязей. Сгущение секрета поджелудочной железы затрудняет его эвакуацию, что приводит к недостаточности функции поджелудочной железы. В итоге образуются кисты с последующим фиброзом экзокринной части поджелудочной железы (отсюда и произошло название болезни). Вызванное этим нарушение пищеварения способствует развитию общей дистрофии.

В просвете бронхов скапливается вязкое слизистое содержимое; блокируется аппарат мукоцилиарного клиренса, важный механизм защиты органов дыхания. Отсюда хронический кашель, затрудненное дыхание и подверженность инфекциям. Вследствие общей дисфункции пищеварения и кислородной недостаточности развиваются анемия и гипопротеинемия, задерживается рост, физическое развитие, наступление половой зрелости. Концентрация NaCl в поте превышает 60 ммоль.

**Патогенез.** Клинические проявления кистозного фиброза в основном обусловлены дефектом, который обнаруживается во всех пораженных эпителиях: недостаточная активация хлорных каналов типа CFTR (рис. 3.4). Вследствие этого происходит уменьшение количества и повышение вязкости выделяемой из легких мокроты, секрета поджелудочной железы, семенных канальцев и т. д.; затрудняется либо становится невозможным отток жидкостей из полостей тела.

**Транспортные каналы (ионные каналы).** Благодаря своим транспортным функциям ионные каналы регулируют мембранный потенциал возбудимых клеток (разд. 4.6). Для многих каналов активирующую функцию выполняют гормоны (например, альдостерон или антидиуретический гормон — АДГ или вазопрессин) либо *вторичные посредники*, *или вторичные мессенджеры* (цАМФ, ионы $Ca^{2+}$). Присутствие каналов характерно для клеточных мембран не только эпителиев, но и других тканей.

**Водные каналы.** Почти все клетки имеют каналы семейства аквапоринов, через которые проходит вода. В эпителиальных тканях такие каналы есть в обоих доменах клеточных мембран (апикальном и базальном). Исключение составляют эпителии восходящей части петли Генле и протока слюнной железы, которые обладают ограниченной возможностью проникновения воды или вообще не пропускают воду. От других водных каналов отличается аквапорин-2, активируемый только антидиуретическим гормоном. Этот белок образует поры для переноса воды через апикальную мембрану клеток дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек (разд. 29.5).

**Белки-переносчики.** Ионные каналы, находясь в открытом состоянии, пропускают частицы с высокой скоростью, сохраняя свою прежнюю конформацию. Белки-переносчики, напротив, каждый раз изменяют конформацию при связывании и отсоединении транспортируемой молекулы. Поэтому переносчики работают гораздо медленнее, чем каналы (табл. 3.1). В отличие от большинства каналов переносчики лишены воротного механизма (*gating* — механизм регуляции открывания кана-

ла, в частности при сдвиге мембранного потенциала). Некоторые специализированные переносчики (насосы, или АТФазы) осуществляют транспорт за счет энергии АТФ.

### *Симпортеры, антипортеры и унипортеры*

! Переносчики могут функционировать как симпортеры и антипортеры, транспортируя сразу несколько веществ в определенном количественном соотношении.

**Сопряженный транспорт.** Многие переносчики транспортируют одновременно несколько веществ (два или даже три) в определенном количественном соотношении (см. Приложение, табл. А1). В зависимости от особенностей транспорта различают следующие типы переносчиков.

- **Симпортеры** переносят несколько частиц совместно в одном направлении (положительно сопряженный транспорт).
- **Антипортеры** осуществляют встречный транспорт частиц (отрицательно сопряженный транспорт).
- **Унипортеры**, или «простые» переносчики, функционируют без сопряженного транспорта.

Понятие **котранспорт** в литературе иногда означает сопряженный транспорт, а иногда — симпорт; в последующих разделах этот термин не применяется.

**Насосы, или АТФазы.** Это особая группа первично-активных переносчиков (разд. 3.3), которые не имеют отношения к диффузии, а используют для своей транспортной работы энергию, высвобождаемую в результате гидролиза АТФ до АДФ и фосфата. Таким образом, АТФаза обладает свойствами фермента и транспортера. Наиболее широко известна присутствующая во всех клетках $Na^+/K^+$-АТФаза. В эпителиальной клетке она входит в состав базолатерального домена мембраны. При гидролизе одной молекулы АТФ из клетки выводятся 3 иона $Na^+$ в обмен на вход 2 ионов $K^+$ (рис. 3.3). Такое количественное соотношение ионов означает, что $Na^+/K^+$-АТФаза переносит электрический заряд, т. е. вызывает электрический ток и появление трансмембранной разности потенциалов. В мембранах животных клеток существуют еще три вида транспортных АТФаз для малых ионов: $Ca^{2+}$-АТФаза, $H^+/K^+$-АТФаза и $H^+$-АТФаза (см. Приложение, табл. А1).

**Белок множественной лекарственной устойчивости, или MDR** (*multudrug resistance protein*). Этот Р-гликопротеин относится к большой группе *АТФ-связывающих кассетных транспортеров*, или ABC-транспортеров (*ATP binding cassette*). За счет энергии расщепления АТФ MDR выводит из клетки различные химические соединения против градиента их концентрации. Захватывая вещество на этапе его диффузии в плазматическую мембрану, MDR перемещает его во внеклеточную среду. Этот транспортер, физиологически присутствующий в печени, тонкой кишке и почках, обеспечивает удаление метаболических ядов. Однако его усиленное образование в опухолевых клетках вызывает их устойчивость к цитостатическим препаратам.

**Коротко**

**Транспортные белки**

Клеточные мембраны и эпителиальные ткани поддерживают постоянство внутренней среды организма за счет барьерной функции, а также транспорта растворенных веществ и воды. Транспорт осуществляют два вида интегральных белков мембраны: каналы и переносчики. Ионные каналы в открытом состоянии могут пропускать большее количество ионов в секунду, чем переносчики. Однако в эпителиальных клетках число каналов гораздо меньше, чем переносчиков (табл. 3.1). В процессах трансэпителиального транспорта, происходящих с участием каналов и переносчиков, перенос через каналы часто становится лимитирующим фактором. Некоторые каналы не обладают воротным механизмом (*gating*), например водные каналы (аквапорины) постоянно открыты. АТФазы — это особый вид переносчиков, которые за счет гидролиза АТФ поставляют энергию для транспорта ионов. Они являются одновременно ферментами и транспортерами.

## 3.2. Взаимодействие транспортной и барьерной функций эпителиев

### *Структура эпителия*

! Эпителиальные ткани разграничивают полости организма, содержащие жидкость. Благодаря полярной организации клеток эпителий обеспечивает всасывание и секрецию; оба процесса могут происходить трансклеточно и параклеточно.

**Функциональный наружный покров.** Эпителиальные ткани отделяют организм от окружающей среды, а также образуют внутри него барьеры для полостей, содержащих жидкость. При этом понятие «наружный покров» подразумевает не только кожу тела, но и «функциональные наружные покровы» полостей органов, доступные для поступления веществ из внешней среды. Некоторые из этих органов получают вещества извне, тогда как другие выводят свое содержимое наружу, например желудочно-кишечный тракт, почечные канальцы, мочевыводящие пути, потовые и слюнные железы.

Внутри организма эпителиальные слои ограничивают и такие содержащие жидкость полости, которые не имеют связи с окружающей средой, например плевра, брюшина (*peritoneum*), эпикард, перикард и эпителиальная выстилка органов, в частности кровеносных сосудов. В большинстве органов такая выстилка с функциональной точки зрения представляет собой высокопроницаемый эпителий. Выстилка кровеносных сосудов называется **эндотелием**.

**Строение эпителия.** Клетки эпителия характеризуются полярной организацией и соединены друг с другом специализированными контактами (**рис. 3.1**). **Апикальный домен клеточной мембраны** (разд. 1.1), как указывает само название, в функциональном смысле обращен к внешней среде. Во многих типах эпителия эта часть поверхности клеточной мембраны образует пальцеобразные выпячивания — микроворсинки, в связи с чем ее называют щеточной каемкой.

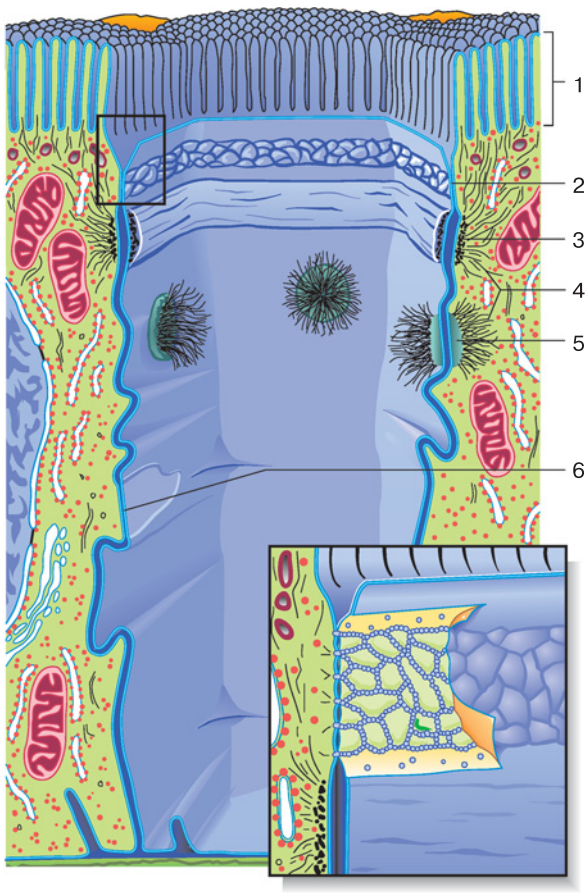



**Рис. 3.1. Межклеточные соединения в эпителиальных тканях.** Эпителий тонкой кишки. Средняя клетка изображена без цитоплазмы. 1 — микроворсинки; 2 — плотные контакты (*zonulae occludens*); 3 — десмосомы (поясовидные соединения); 4 — тонофиламенты; 5 — копковидные десмосомы; 6 — коннексоны (щелевые контакты). *Внизу справа*: увеличенное изображение плотного контакта. (По данным: Krstic, 1976.)

**Базолатеральный домен плазматической мембраны** состоит из базальной части, обращенной к кровеносному сосуду, и латеральных частей. Общее название «базолатеральная плазматическая мембрана» подразумевает, что ее компоненты обладают однотипными транспортерами и не отделены от интерстициального пространства (межклеточного матрикса) каким-либо барьером. Базальная мембрана направляет рост клетки и поддерживает ее целостность, не препятствуя при этом трансэпителиальному транспорту.

**Полярные свойства.** Многие рецепторы и транспортеры ткани после их синтеза в эпителиальной клетке встраиваются в мембранные везикулы ближайшего участка клеточной мембраны, т. е. апикального или базолатерального домена. Так активируемые альдостероном эпителиальные $Na^+$-каналы (ENaC) всегда оказываются в составе апикального домена, а $Na^+/K^+$-АТФаза — в составе базолатерального.

**Пути и направления транспорта.** Трансмембранные перемещения веществ в клетку и из нее означают **вход** и **выход** соответственно. Транспорт через функциональный внешний покров в межклеточное пространство называется **абсорбцией**, а в обратном направлении — **секрецией**. Существует два пути трансэпителиального транспорта.

- **Трансклеточный путь**: вещества проходят через апикальную и базолатеральную мембрану эпителиальной клетки, а также через участок межклеточной щели.
- **Параклеточный путь**: вещества проходят через *плотный контакт* на всем протяжении межклеточной щели.

## *Межклеточные соединения*

> **!** Плотные контакты (*tight junctions*) создают барьер между эпителиальными клетками, но при этом участвуют в параклеточном транспорте.

**Структура.** Между латеральными мембранами смежных клеток имеется межклеточная щель, а также три типа межклеточных соединений (рис. 3.1): плотные контакты, десмосомы и коннексоны. В то время как десмосомы и коннексоны свойственны и для других типов клеток, плотные контакты (*tight junction*), или зоны замыкания (*zonula occludens*), характерны для эпителиев, осуществляющих барьерную функцию. Плотные контакты расположены ближе к наружной (обращенной к просвету органа) стороне эпителиального пласта и разграничивают апикальную и латеральную части плазматической мембраны.

**Белки плотных контактов.** Сетчатая структура плотных (замыкающих) контактов (рис. 3.1) образована белками четырех групп: окклюдином, трицеллюлином, белками семейства клаудинов

(24 представителя) и молекулами межклеточной адгезии (*junctional adhesion molecule*, JAM). Эти белки связаны с цитоскелетом через посредство внутриклеточных белков (в том числе ZO-1, ZO-2 и ZO-3). За исключением JAM, белки плотных контактов состоят из четырех трансмембранных доменов, а также одной внутриклеточной и двух внеклеточных петель ECL1 и ECL2. Благодаря заряду своих аминокислотных остатков ECL1 определяет барьерные свойства (т. е. уровень проницаемости) контакта, тогда как ECL2 выполняет опорную и, в некоторых случаях, рецепторную функцию.

**Функциональные свойства.** Плотные контакты осуществляют два вида барьерных функций:

- **препятствуют латеральной диффузии** мембранных белков, в частности перемещению апикальных белков к базолатеральной мембране и наоборот;
- **создают барьер для трансэпителиального транспорта**. В некоторых эпителиях этот барьер практически непроницаем, однако в других случаях межклеточный контакт может пропускать ионы даже легче, чем плазматическая мембрана. Проницаемость плотных контактов определяется, с одной стороны, морфологическими факторами, т. е. шириной «ячеек» их сети (рис. 3.1, *вставка*), а с другой стороны, молекулярными свойствами взаимодействующих белков.

Большинство белков плотного контакта ассоциированы с его барьерной функцией. Сюда относятся **клаудин-1**, **-4**, **-5**, **-8**, **-14**, **-19**, а также окклюдин. Особая барьерная роль принадлежит трицеллюлину, который затрудняет проникновение макромолекул в участках контакта между тремя эпителиальными клетками.

Некоторые клаудины выполняют противоположную функцию: вместе с клаудинами смежной клетки они составляют параклеточные каналы. Наиболее явно это свойство выражено у белка клаудина-2, который образует параклеточный канал для малых катионов и присутствует преимущественно в эпителиях с проницаемыми плотными контактами (см. Приложение, табл. А1). **Клаудин-10b** можно обнаружить, как правило, в дистальных почечных канальцах, где он формирует катионные каналы, тогда как сплайс-вариант **клаудин-10a** характерен главным образом для анионных каналов в проксимальных почечных канальцах. **Клаудин-16**, локализованный в восходящей части петли Генле и начальном участке дистального почечного канальца, пропускает катионы и опосредованным образом стимулирует трансклеточную абсорбцию $Mg^{2+}$ за счет индукции бестрофина — трансмембранного белка хлорного канала.

**Нарушения эпителиальных барьеров.** Эти нарушения выявляются при многих заболеваниях и даже могут лежать в основе патологического процесса. К подобным патологиям относятся воспаления кишечника, например язвенный колит и болезнь Крона (см. 3.2); энтеропатогенные инфекции (например, нарушение структуры плотных контактов под действием холерного токсина); аутоиммунная реакция на некоторые продукты питания (например непереносимость глютена при целиакии); гиперчувствительность к некоторым лекарственным препаратам (в частности, к нестероидным противовоспалительным средствам, или НПВС). Нарушения эпителиальных барьеров приводят к:

- патологически повышенному выведению растворенных низкомолекулярных веществ и воды;
- всасыванию вредного фактора с последующим его поступлением в общий кровоток; затем вредный фактор продолжает через кровь оказывать свое неблагоприятное действие в том числе и на эпителиальные ткани, т. е. возникает «порочный круг».

### 3.2. *Болезнь Крона*

Болезнь Крона — хроническое воспалительное заболевание, поражающее эпителиальный слой стенок кишечника и способное распространяться на другие, не связанные между собой участки пищеварительного тракта. Вероятная причина заболевания — продолжительная активация системы интестинальной иммунной защиты у генетически предрасположенных к этому людей.

К симптомам и признакам относятся в первую очередь диарея, абдоминальные боли, лихорадка, снижение массы тела, появление фистул в области заднего прохода. Большинство симптомов заболевания обусловлено образованием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (*tumornecreose-factor*, TNFα) и γ-интерферон.

**Патофизиологические механизмы.** Важное значение имеет нарушение барьерной функции эпителия кишечника в результате локального язвенного процесса, интенсивного апоптоза и повреждения плотных контактов. TNFα уменьшает содержание уплотняющего контакты белка клаудина-8 и увеличивает содержание клаудина-2, проницаемого для катионов. Нарушение барьера имеет два последствия: во-первых, из просвета кишечника интенсивно всасываются вредные вещества, усугубляющие патологический процесс, во-вторых, в просвет выделяется большое количество растворенных веществ и воды, что приводит к диарее. При лечении необходимо использовать иммунодепрессанты.

**Десмосомы**. Опоясывающая десмосома (англ. *adherens junction*, лат. *zonula adhearens*) обеспечивает механическое сцепление эпителиальных клеток и вместе с плотным контактом составляет соединительный комплекс (англ. *junctional complex*).

**Коннексон**, третий тип межклеточных соединений, образован **коннексинами** — каналами, про-

низывающими плазматические мембраны двух смежных клеток. Коннексоны входят в состав ***щелевых контактов*** (***нексусов***). Значительное повышение внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$, например в результате разрушения плазматической мембраны, вызывает закрывание коннексонов и отгораживание соседних интактных клеток от пострадавших клеток. Благодаря этому зона повреждения не распространяется, например при инфаркте миокарда.

В апикальной области **межклеточная щель** более или менее перекрыта соединительными комплексами, тогда как в базальной области подобные ограничивающие структуры отсутствуют. При невысокой скорости транспорта или секреции межклеточная щель остается узкой, однако в случае усиленной абсорбции может существенно расшириться. Что касается нарушений диффузии, даже незначительных, то оно может произойти лишь при крайней степени сужения щели.

### *Рыхлость эпителия*

**!** Отношение параклеточной проницаемости к трансклеточной проницаемости служит показателем «рыхлости» эпителия.

Плотный контакт, вопреки своему названию, до некоторой степени проницаем, когда речь идет о трансэпителиальном транспорте; по существу, это соответствует параклеточной пропускной способности. Что касается трансклеточной проницаемости, то она зависит от проницаемости обоих доменов плазматической мембраны. Индекс проницаемости плотного контакта и плазматической мембраны служит показателем **рыхлости** эпителия. По индексу проницаемости различают три уровня (класса) рыхлости эпителия.

Основу классификации эпителиев (**табл. 3.2**) составляют отношения электрической проводимости, а также проницаемости к ионам $Na^+$, $K^+$ и $Cl^-$. В случае более крупных молекул электролитов или воды показатели рыхлости могут отличаться от значений, приведенных в таблице.

**Непроницаемые эпителии.** Они практически лишены транспортной функции и прежде всего выполняют роль барьеров. Сюда относятся только эпителий мочевого пузыря и эпидермис.

**Плотные эпителии.** Что касается количественных характеристик транспорта веществ, то плотные эпителии, как правило, обладают слабой пропускной способностью, однако могут создавать значительные градиенты. Подобными свойствами отличаются дистальные сегменты эпителиев всех трубкообразных органов, например дистальных почечных канальцев, семявыносящих протоков, толстой и прямой кишки, дистальных сегментов выводных протоков поджелудочной железы, слюнных и потовых желез. По определению плотные контакты эпителиев этого типа менее проницаемы, чем клеточные мембраны. Следовательно, здесь трансэпителиальный транспорт является преимущественно трансклеточным и лишь отчасти параклеточным. В таких эпителиях скорость транспорта регулируется в широких пределах, в частности посредством гормонов. В итоге транспорт может осуществляться против градиента, даже если он высокий.

**Гематоэнцефалический барьер.** Эндотелий капилляров головного мозга существенно плотнее, чем у большинства других капилляров, и по свойствам близок к плотному эпителию. Стенки капилляров головного мозга лишены отверстий, а плотные контакты обладают здесь меньшей пропускной способностью, чем клеточные мембраны. Поэтому полярные молекулы, лишенные транспортеров, вообще не способны выходить в мозг либо поступают в небольших количествах. В то же время полярные молекулы, обладающие мембранными транспортерами, могут перемещаться даже против электрохимических градиентов.

**Рыхлые эпителии.** Характеризуются интенсивным транспортом, причем мелкие молекулы растворенных веществ проникают независимо от их концентрации. Плотные контакты здесь обладают большей пропускной способностью, чем клеточные мембраны. К рыхлым эпителиям относятся проксимальные сегменты эпителиев всех трубкообразных органов, например проксимальных почеч-

**Таблица 3.2.** Рыхлость эпителия трубкообразных органов

| | $G_{TJ}/G_{Mem}$* | Почки и мочевыводящие пути | Кишечник | Экзокринные железы** |
|---|---|---|---|---|
| Рыхлый | <1 | Проксимальные канальцы | Тощая кишка, подвздошная кишка | Ацинусы, проксимальные участки протоков |
| Плотный | от 1 до 1/100 | Дистальные канальцы, собирательная трубочка | Толстая кишка, прямая кишка | Дистальные сегменты протоков |
| Непроницаемый | <1/100 | Мочевой пузырь | — | — |

* $G_{TJ}/G_{Mem}$ — отношение проводимостей плотных контактов (*tight junctions*) и клеточных мембран.
** Слюнные железы, потовые железы, поджелудочная железа

ных канальцев, тонкой кишки, желчного пузыря, ацинусов и проксимальных сегментов выводного протока поджелудочной железы, а также выводных протоков слюнных и потовых желез.

У эпителиев этого типа особенно высокие уровни абсолютной проницаемости и трансклеточного транспорта. В результате осмоса через мембрану поступает вода вместе с частицами растворенных веществ (перенос растворенного вещества вместе с *растворителем — solvent drag*, см. далее). В итоге *благодаря осмотическому градиенту* транспортируется некоторое количество частиц без дополнительных затрат метаболической энергии.

### *Функциональная организация эпителиев*

**!** Выведение конечных продуктов метаболизма через эпителий трубкообразных органов подчиняется единой схеме: в проксимальных отделах относительно большие количества веществ транспортируются против низких градиентов, а в дистальных — малые количества веществ против высоких градиентов.

**Сегментарная гетерогенность.** Плотность эпителия почек, кишечника и выводных протоков экзокринных желез возрастает по мере перехода от проксимальных к дистальным сегментам (табл. 3.2). Подобная сегментарная гетерогенность соответствует единой схеме формирования выводимого продукта во всех трех рассматриваемых типах эпителия — рыхлом, сравнительно плотном и практически непроницаемом.

- **Выработка изоосмотического первичного фильтрата.** Первичный продукт, поступающий в просвет органа, изоосмотичен плазме крови (при ультрафильтрации в почечных клубочках и первичной секреции в ацинусах экзокринных желез) и/или вырабатывается путем осмоса в результате потока воды (в желудке и в начальном отделе эпителия всех трубкообразных органов).
- **Изоосмотический транспорт.** Через рыхлый эпителий проксимальных сегментов изоосмотически транспортируются большие количества растворенных веществ и воды без существенного участия гормонов.
- **Обработка выводимого продукта.** Через относительно плотный эпителий дистальных сегментов транспортируются лишь небольшие количества веществ, но против высоких электрохимических градиентов. Транспорт эффективно регулируют гормоны. В результате выводимый продукт вырабатывается с определенной концентрацией и массой веществ, что соответствует поддержанию постоянства внутренней среды организма. При снижении рыхлости эпителия дистальных сегментов возрастает способность к переносу веществ против градиентов.
- **Накопление выводимого продукта.** Эпителий мочевого пузыря практически не осуществляет транспорт, но способен длительно поддерживать очень высокие градиенты между просветом органа и кровью. Таким образом, мочевой пузырь выполняет накопительную функцию.

**Коротко**

**Транспортные и барьерные функции**

Эпителиальные клетки соединены между собой плотными контактами, создающими барьер для свободного проникновения веществ и воды через мембрану. Апикальный и базолатеральный домены плазматической мембраны обладают своим набором ионных каналов, переносчиков и АТФаз. Границей между двумя доменами клеточной поверхности служат плотные контакты.

Благодаря сочетанию двух функций — транспортной и барьерной — в организме сосуществуют сложно организованные компартменты. Трансэпителиальный транспорт может осуществляться трансклеточным путем — через клеточные мембраны и параклеточным — через плотные контакты. Эти клеточные соединения образованы такими белками, как окклюдин, трицеллюлин и представители семейства клаудинов. Большинство белков, составляющих плотные контакты, выполняют барьерную роль, однако некоторые из них (в частности, клаудин-2, -10a и -10b) образуют параклеточные поры. При многих заболеваниях нарушения барьерной функции усугубляют патологический процесс.

Проницаемость плотных контактов в эпителиях трубкообразных органов, например кишечника и почечных канальцев, снижается по направлению к дистальному отделу. Таким образом, формирование продукта, выводимого из организма, реализуется по определенной схеме и включает в себя два основных этапа:

- в **проксимальных сегментах** — нерегулируемый транс- и параклеточный транспорт большой массы вещества против низких градиентов;
- в **дистальных сегментах** — частично регулируемый гормонами трансклеточный транспорт ограниченной массы вещества против высоких градиентов.

## 3.3. Активный и пассивный транспорт

### *Пассивный транспорт*

**!** Пассивный транспорт осуществляется за счет градиентов гидростатического давления, концентрации и электрического потенциала.

**Градиент.** Это понятие, которое далее будет часто встречаться, означает уменьшение свободной энергии вещества на протяжении некоторого участка пространства ($-dE/dx$). Когда речь идет о фи-

зиологии транспортных процессов, следует также указывать направление градиента, поскольку в биологических системах перемещение может быть как «нисходящим» («сверху вниз», или «с горы») — по градиенту (пассивный транспорт), так и «восходящим» («снизу вверх», или «в гору») — против градиента (активный транспорт). На схемах транспорта можно видеть стрелки (табл. 3.1), указывающие направление и угол наклона электрохимических градиентов.

**Механизмы активного и пассивного транспорта.** Обе формы транспорта требуют затрат энергии, которая обеспечивается за счет либо гидролиза АТФ, либо физических градиентов.

- Активный транспорт может идти против внешних градиентов, т. е. «в гору».
- Пассивный транспорт всегда идет по внешним градиентам, т. е. «с горы».

Разделение транспорта на активный и пассивный позволяет прежде всего выделить перемещения, опосредуемые транспортными белками. В отличие от них, диффузия через липидную фазу клеточной мембраны, а также параклеточный транспорт через плотные контакты и межклеточную щель являются пассивными.

**Фильтрация и ультрафильтрация.** Транспорт, обусловленный градиентом гидростатического давления, происходит через фильтры. Уровень фильтрации линейно зависит от движущей силы. Поры фильтров, используемых в быту (например, кофейного фильтра), отделяют нерастворенные частицы от растворенных. Однако поры фенестрированного эндотелия капилляров еще меньше по диаметру и не пропускают крупные молекулы даже растворенных веществ. Такой процесс в эндотелии капилляров, называемый **ультрафильтрацией**, представляет собой важнейший транспортный механизм, проницаемость которого очень высока. Однако ультрафильтрация практически нулевая в более плотных клеточных мембранах, а также в эпителиальных тканях, соответствующих более узкому пониманию этого термина.

Относительно ультрафильтрации (а также применительно к переносу растворенного вещества вместе с *растворителем — solvent drag*, см. далее) существует предположение, что увлекаемые водой частицы могут либо пройти через водопроницаемые участки, либо «отсеяться» (отфильтроваться). Этот процесс количественно характеризуется **коэффициентом фильтрации S (табл. 3.3)**, значения которого могут варьироваться от 0 (отсутствие проникновения частиц) до 1 (беспрепятственное проникновение). Формально за величину S принимают вероятность прохождения частиц через мембрану.

**Диффузия.** Перенос частиц из области высокой концентрации туда, где концентрация ниже, называют диффузией. Направление переноса объясняется следующим образом. В процессе хаотичного **броуновского движения** частицы сталкиваются особенно часто в зоне высокой концентрации, так что они уступают друг другу место, перемещаясь в область более низкой концентрации. Таким образом, движущей силой диффузии служит градиент концентрации. Диффузия незаряженных (неионизированных) частиц — **неионная диффузия** описывается уравнением (1) в табл. 3.3.

**Таблица 3.3.** Уравнения транспорта веществ

| | | |
|---|---|---|
| Неионная диффузия i | $J_i = P_i \cdot \Delta c_i$ | (1) |
| Диффузия ионов i | $J_i = P_i\,(\Delta c_i + \frac{z_i \cdot F \cdot V}{R \cdot T} \cdot \overline{c_i}$ | (2) |
| Проницаемость и ионная проводимость | $P_i = \frac{R \cdot T}{z_i^2 \cdot F^2 \cdot \overline{c_i}} \cdot G_i$, где $G_i = \frac{1}{R_i}$ | (3) |
| Отношение между электрическим потенциалом и соотношением концентраций при значении (уравнение Нернста) | $V = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{c_1}{c_2}$ | (4) |
| Из ур. (4) для одновалентных ионов при температуре 37 °C получено: | $V_{z=1} = -61\ mV \cdot \log (c_1/c_2)$ | (4a) |

Обозначения:
$J_i$ — проникновение вещества i (мкмоль · $h^{-1}$ · $см^{-2}$)
$c_i$ — концентрация веществ (ммоль/л)
$c_i = (c_i - c_a)/[\ln c_i - \ln c_a]$
$P_i$ — проницаемость вещества i (см/с)
$z_i$ — заряд ионов i
$G_i$ — электрическая проводимость (мСм/$см^2$)
$V$ — электрический потенциал (мВ)
$R$ — универсальная газовая постоянная (8,3143 Дж · $К^{-1}$ · $моль^{-1}$)
$T$ — абсолютная температура (К = С + 273,16)
$F$ — постоянная Фарадея (96,625 Кл/моль)
$R_i$ — электрическое сопротивление (Ω · $см^2$)

**Электрохимический градиент.** Диффузия заряженных частиц определяется градиентом не только концентрации, но и электрического потенциала (табл. 3.3, уравн. (2). Эти два вида градиентов в совокупности составляют электрохимический градиент. Взаимосвязь между ионной проницаемостью P, ионной проводимостью G и специфическим сопротивлением мембраны R представлена уравнением (3) в табл. 3.3.

**Уравнение Нернста.** Уравнение характеризует соотношение между электродвижущей силой и ионными концентрациями некоторых ионов (табл. 3.3, уравн. (4). Рассчитав постоянную Фарадея, получаем упрощенное уравнение (4а). Из него следует, что если, например, трансмембранное соотношение концентраций одновалентного иона соответствует 10:1, то мембранный потенциал равен 61 мВ. Если концентрации иона по обе стороны мембраны одинаковы, транспорт иона равен нулю. При этом ионы этого вида распределены пассивно в соответствии с электрохимическим градиентом, а мембранный потенциал равен **равновесному потенциалу** для соответствующего иона.

**Простая диффузия.** Такая диффузия не требует участия транспортных белков. Частицы проникают через двойной фосфолипидный слой мембраны либо перемещаются в свободной жидкости, причем это происходит без насыщения. В случае простой диффузии через липидную фазу клеточной мембраны проницаемость транспортируемых молекул пропорциональна их липофильности. Через липидную фазу клеточной мембраны диффундируют прежде всего газы (например $O_2$, $CO_2$, $N_2$), слабые электролиты в незаряженной форме и другие неполярные вещества, тогда как вода и ионы диффундируют очень слабо либо не диффундируют совсем.

▪▪▪ **Облегченная диффузия.** Это понятие возникло раньше, чем были открыты транспортные белки, и объединяет все формы диффузии, опосредуемые такими белками. Облегченная диффузия происходит с насыщением. Иногда термин ошибочно применяют в текстах об унипортерах.

### *Диффузия воды*

! Осмос создает осмотическое давление, из-за которого происходит перенос растворенного вещества вместе с *растворителем* (растворное привлечение, *solvent drag*); белки обеспечивают коллоидно-осмотическое давление и эффект Доннана.

**Осмос.** Осмос — это диффузия растворителя (воды). Стимулом служит градиент концентрации, в данном случае — самой воды. Представление о «концентрации воды» достаточно необычно: максимальная концентрация свойственна чистой воде; чем больше веществ в ней растворено, тем значительнее они «вытесняют» воду. Соответственно концентрация воды обратно пропорциональна ее осмотичности.

**Осмотическое давление.** При наличии мембраны, проницаемой для воды и плохо пропускающей частицы растворенного вещества, возникает процесс осмоса. Величина осмотического давления зависит от осмотичности растворителя и проницаемости мембраны к частицам, а направление противоположно устремлению воды.

**Коллоидно-осмотическое давление.** Это доля общего осмотического давления, которую обеспечивают макромолекулы (коллоиды). **Онкотическим давлением** называется сумма коллоидно-осмотического давления и небольшого дополнительного осмотического давления, возникающего в результате распределения Доннана (см. далее).

Благодаря **локальному осмосу** вода пассивно следует вместе с растворенными в ней веществами. Как правило, водопроницаемость достаточно высока и вода по существу перемещается изоосмотически (11 на 290 мосмоль/кг).

**Растворное привлечение** (*solvent drag*). Это явление означает, что поток воды увлекает через мембрану мелкие растворенные частицы. Такое явление характерно, например, для тонкой кишки и проксимальных почечных канальцев.

**Эффект Доннана.** При физиологическом уровне pH анионы представлены в плазме крови только белками. Поскольку в результате ультрафильтрации белковые молекулы задерживаются, все виды ионов, участвующие в этом процессе, распределяются по обе стороны мембраны неравномерно (**рис. 3.2**). Подобная ситуация свойственна для всех клеточных мембран, так как цитоплазма богата отрицательно заряженными белками, которые клетка не может вывести.

▪▪▪ **Распределение Доннана.** В результате первичного неравномерного распределения проникающих через мембрану ионов генерируется небольшая трансмембранная разность потенциалов (потенциал Доннана). Мембранный потенциал, в свою очередь, сказывается на конечном **распределении Доннана**. Чтобы описать распределение Доннана, необходимо использовать фактор Доннана, одинаковый для всех пассивно распределяющихся катионов и анионов. В условиях равновесного распределения концентрация одновалентных катионов в плазме крови на 5% выше, а одновалентных анионов — на 5% ниже, чем в межклеточной жидкости. Для двухвалентных ионов разность концентраций составляет 10%.

### *Активный транспорт: первичный, вторичный и третичный*

! Первично-активный транспорт требует непосредственных затрат АТФ. Вторично-активный транспорт работает по принципу симпорта или антипорта; обычный стимул — это градиент концентрации $Na^+$. Третично-активный транспорт запускается вторично-активным транспортом.

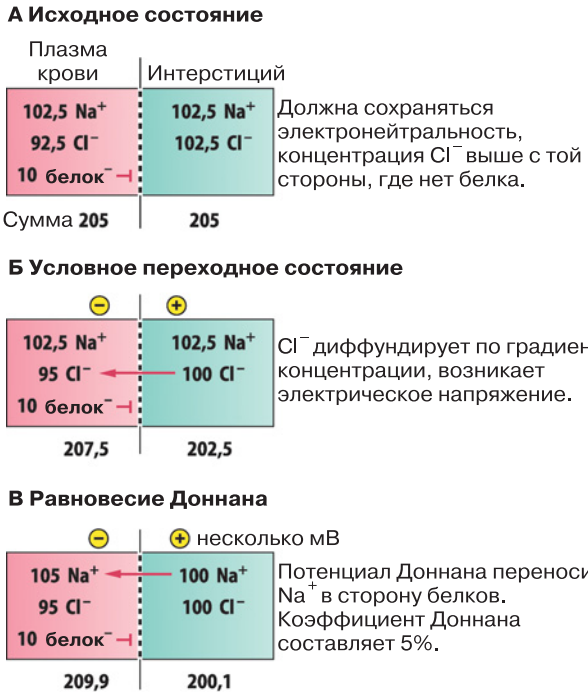



**Рис. 3.2. Эффект Доннана.** Эффект Доннана условно представлен в виде трех этапов (состояния **А**, **Б**, **В**). Численные значения рассчитаны исходя из предположения, что на конечном этапе фактор Доннана был равен 5%

**Первично-активный транспорт.** Первично-активными транспортерами являются уже упоминавшиеся АТФазы (насосы), способные «перекачивать» растворенные вещества в направлении, противоположном их электрохимическому градиенту, затрачивая при этом метаболическую энергию. Типичный пример первично-активного транспорта представлен на **рис. 3.3**А.

**Вторично-активный транспорт.** Механизм вторично-активного транспорта можно пояснить на примере **симпортера SGLT1 — белка-переносчика $Na^+$/глюкозы** в апикальном домене клеточных мембран многих типов эпителия (рис. 3.3Б). SGLT1 осуществляет транспорт только в случае присоединения двух ионов $Na^+$ и одной молекулы глюкозы. При этом частицы одного и другого типа не обязательно должны иметь «нисходящий» градиент; сопряженный транспорт работает по отношению к частицам обоего типа, если сумма их градиентов обеспечивает соответствующее направление. Поскольку градиент $Na^+$ направлен из внешней среды внутрь клетки, молекулы глюкозы могут всасываться в клетку и против своего градиента концентрации.

**Два необходимых компонента.** Симпортер SGLT1 пассивно работает сам по себе, если учесть, что энергия для транспорта глюкозы поступает благодаря электрохимическому градиенту $Na^+$. Следовательно, градиент $Na^+$ должен стабильно поддерживаться с помощью первично-активного транспорта, т. е. работы $Na^+/K^+$-АТФазы, содержащейся в базолатеральной мембране. В итоге транспорт глюкозы опосредованно обеспечивается энергетическим метаболизмом клетки.

Вторично-активный транспорт распространен достаточно широко; в сопряженном транспорте чаще всего участвует $Na^+$. Наиболее значимые симпортеры и антипортеры представлены в табл. А1 (см. Приложение).

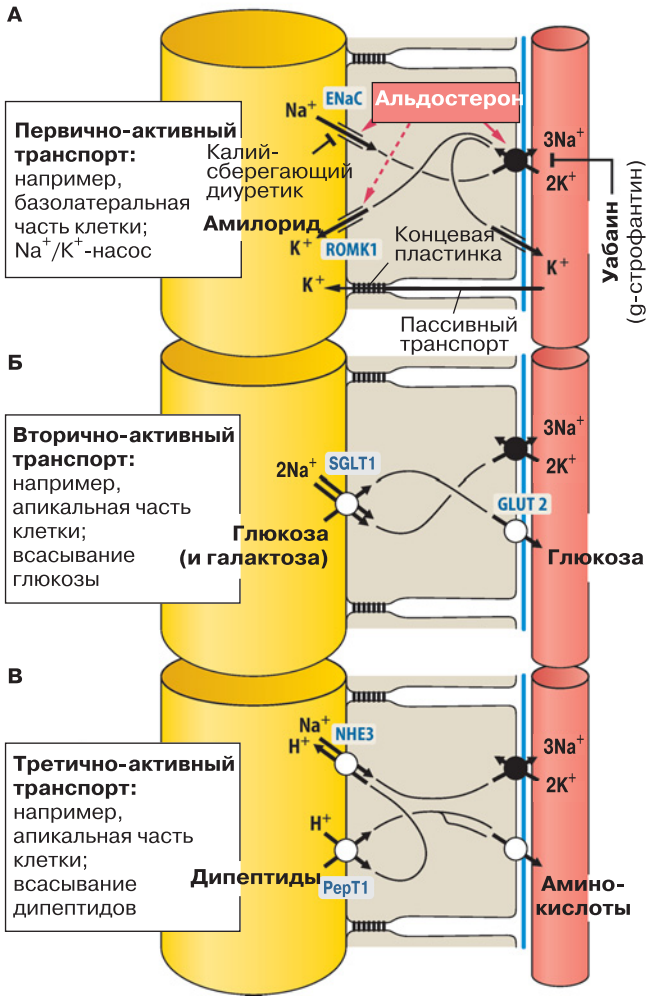



**Рис. 3.3. Активный транспорт. А.** Первично-активный транспорт: АТФ непосредственно участвует в транспорте ионов через базолатеральную мембрану. Показаны электрогенный вход $Na^+$ и секреция $K^+$ в эпителии дистальных отделов трубкообразного органа. **Б.** Вторично-активный транспорт: непосредственным стимулом вторично-активного процесса абсорбции глюкозы служит градиент концентрации $Na^+$, возникающий благодаря работе $Na^+/K^+$-АТФазы. Показано всасывание глюкозы в проксимальном канальце или в тонкой кишке. **В.** Третично-активный транспорт: непосредственным стимулом третично-активного процесса абсорбции дипептида является градиент $H^+$, образующийся в результате вторично-активного транспорта. Значительные объемы аминокислот проникают в клетку в виде ди- или трипептидов и здесь расщепляются на отдельные аминокислоты

**Третично-активный транспорт.** Аналогично той ситуации, когда вторично-активный транспорт стимулируется первичным, инициатором третично-активного транспорта является вторичный, например симпортеры $H^+$/дипептидов (PepT1 и PepT2) в апикальной мембране эпителиальных клеток тонкой кишки и проксимальных канальцев (рис. 3.3В).

Акцептируя дипептиды и трипептиды, эти транспортеры могут переносить их в клетку против электрохимического градиента, если градиент только что присоединенного $H^+$ направлен в клетку. Такой градиент поддерживается вторично-активным $Na^+/H^+$-антипортером, который содержится в апикальной мембране и, в свою очередь, опосредованно стимулируется $Na^+/K^+$-АТФазой.

Третично-активный транспорт тоже встречается довольно часто (см. Приложение, табл. А1). Особенно разнообразны функции дикарбоксилат/PAH-антипортера (OAT1), который акцептирует многочисленные органические анионы, и $H^+$/TEA-антипортера (OCT1), транспортирующего органические катионы.

**Коротко**

**Пассивный и активный транспорт**

Градиенты отражают разницу концентрации, электрического потенциала или давления между двумя точками пространства.

Процессы транспорта, обусловленные градиентами, называются пассивными и протекают «сверху вниз», т. е. по направлению к области более низкой концентрации транспортируемого вещества.

Сумма градиентов концентрации и электрического потенциала называется электрохимическим градиентом и служит движущей силой диффузии.

Градиент гидростатического давления составляет движущую силу ультрафильтрации и действует только в эндотелии в связи с его высокой водопроницаемостью.

И наоборот, транспорт, осуществляемый «снизу вверх», называется активным или первично-активным. При активном транспорте ионные насосы, например $Na^+/K^+$-АТФаза, непосредственно используют для перемещения ионов $Na^+$ и $K^+$ метаболическую энергию гидролиза АТФ. Однако активный транспорт может быть также связан с АТФ опосредованно. В таком случае его называют вторично- или третично-активным транспортом, иначе говоря, сопряженным транспортом (например, $Na^+$ и другого вещества) с участием симпортера или антипортера.

Стимулом сопряженного транспорта служит внутриклеточная концентрация ионов $Na^+$, сниженная в результате первично-активного транспорта. Аналогичным образом вторично-активный транспорт становится пусковым механизмом для третично-активного транспорта.

## 3.4. Расположение транспортеров в эпителиальных клетках

### *Вход $Na^+$ через натриевые каналы*

! Электрогенный вход $Na^+$ и выход $K^+$ осуществляется через каналы, встроенные в апикальную мембрану клеток дистальных сегментов эпителия.

**$Na^+/K^+$-АТФаза всегда находится в базолатеральной мембране.** Для клеток большинства эпителиальных тканей характерно определенное расположение транспортеров (гл. 29, 38): $Na^+/K^+$-АТФаза локализуется базолатерально, а другие транспортеры распределены в доменах плазматической мембраны асимметрично. Далее будет рассмотрено типичное местонахождение переносчиков.

**Проникновение $Na^+$ в клетки эпителия дистальных сегментов трубкообразных органов.** В клетки эпителия кишечника, почечных канальцев, потовых и слюнных желез $Na^+$ входит через эпителиальные $Na^+$-каналы (ENaC) апикальной мембраны (рис. 3.3А). Их избирательный блокатор — диуретик амилорид. В результате входа $Na^+$ апикальная мембрана деполяризуется. Поскольку мембранный потенциал базолатерального домена не изменился, возникает трансэпителиальная разность потенциалов до –60 мВ, причем отрицательно заряжена поверхность эпителия, обращенная к полости органа. Благодаря этому потенциалу из клеток в полость секретируется $K^+$.

**Реабсорбция $Na^+$ из альвеол в ткань легких.** Отсутствие жидкости в альвеолах необходимо для осуществления газообмена в легких. При этом важна функция ENaC, через которые в интерстициальное пространство уходят наиболее распространенные катионы альвеолярной жидкости. Вслед за ними всасываются $Cl^-$, другие растворенные вещества и вода.

### *Транспорт глюкозы и аминокислот*

! Глюкоза и аминокислоты поступают в эпителиальные клетки проксимальных сегментов с помощью симпортеров апикальной мембраны.

**Всасывание питательных веществ в виде мономеров.** Углеводы всасываются в виде моносахаридов, белки — преимущественно в виде аминокислот или олигопептидов. Транспортеры располагаются главным образом в проксимальных сегментах кишечника и почечных канальцев (рис. 3.3Б).

**Моносахариды.** Для $Na^+$ и глюкозы существует два вида переносчиков (см. Приложение, табл. А1).

- Переносчики типа SGLT2 начального (извитого) проксимального почечного канальца облада-

ют низким сродством к глюкозе (перенос в соотношении 1 : 1).

- Переносчики типа SGLT1 прямого участка проксимального почечного канальца (*pars recta*) и в тонкой кишке имеют более высокое сродство к глюкозе (перенос в соотношении 2 : 1) и могут работать при очень низкой ее концентрации в полости органа. Наряду с глюкозой переносчик SGLT1 акцептирует галактозу.

Фруктозу переносит через апикальную мембрану только унипортер GLUT5. Выход глюкозы, фруктозы и галактозы через базолатеральную мембрану осуществляется с помощью другого унипортера, GLUT2.

**Аминокислоты** (AS) поступают в клетку с помощью многочисленных транспортеров, в том числе переносчиков кислых, нейтральных и щелочных AS. В большинстве своем это симпортеры, переносящие AS вместе с $Na^+$ (см. Приложение, табл. А1). В апикальной мембране третично-активные симпортеры поглощают совместно с $H^+$ часть AS в виде ди- или трипептидов (рис. 3.3В); в клетке пептиды гидролизуются до AS.

### *Секреция и абсорбция ионов $Cl^-$ посредством $Na^+,K^+,2Cl^-$-симпорта*

> **!** Секреция $Cl^-$ через апикальную мембрану осуществляется благодаря хлорным каналам, а через базолатеральную мембрану — с помощью $Na^+,K^+,2Cl^-$-переносчиков; при абсорбции $Cl^-$ соответствующие транспортеры располагаются зеркально.

**Секреция $Cl^-$.** Секреция $Cl^-$ запускает выход воды и растворенных веществ (**рис. 3.4**). Этот фундаментальный механизм секреторного эпителия действует во всех отделах желудочно-кишечного тракта, протоках от ацинусов желез внешней секреции, дыхательных путях и многих других органах (кроме почек).

Через базолатеральную мембрану $Cl^-$ входит в клетку против электрохимического градиента с помощью $Na^+,K^+,2Cl^-$-симпортера (NKCC1) в результате вторично-активного транспорта. Симпортер NKCC1 блокируют диуретики фуросемид и буметанид. В апикальной части $Cl^-$ выходит в полость органа через $Cl^-$-каналы CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

**Реабсорбция $Cl^-$** осуществляется в утолщенной восходящей части петли Генле (разд. 29.4). В почках это параклеточный процесс либо частично опосредуемый $HCO_3^-/Cl^-$-антипортером (см. далее). Транспортеры аналогичны тем, которые действуют в секреторной части эпителия, но расположены они зеркально: $Na^+,K^+,2Cl^-$-переносчики (NKCC2), блокируемые фуросемидом и буметанидом, находятся в апикальной мембране, а $Cl^-$-каналы (ClC-Kb) — в базолатеральной мембране.

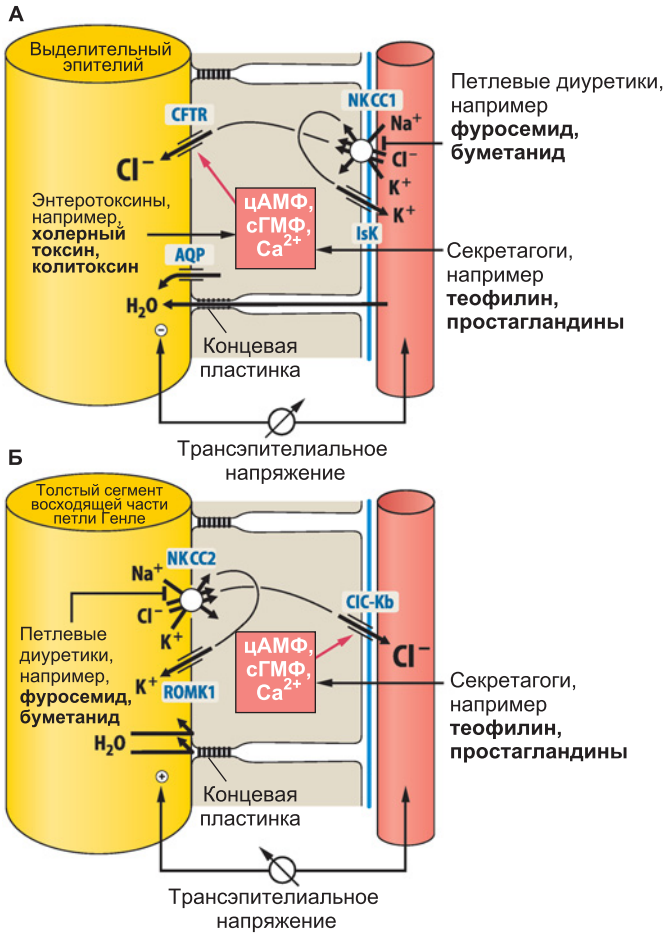



**Рис. 3.4. Транспорт хлора. А.** Выделение $Cl^-$ — главный пусковой механизм в секреторном эпителии. **Б.** Реабсорбция $Cl^-$ в утолщенной восходящей части петли Генле

### 3.3. *Синдром Бартера*

**Этиология и птогенез.** Уже в младенческом возрасте возникают такие симптомы, как гипокалиемия, рвота, полиурия, обезвоживание и нарушение роста, не сопровождающиеся повышением кровяного давления. Причиной заболевания служит мутация гена $Na^+,K^+,2Cl^-$-симпортера (NKCC2) в восходящей утолщенной части петли Генле (синдром Бартера 1-го типа; см. Приложение, табл. А1). Аналогичные симптомы характерны также при нарушении $K^+$-канала ROMK1 (синдром Бартера 2-го типа) или хлорного $Cl^+$-канала ClC-Kb (синдром Бартера 3-го типа) (рис. 3.4Б). Всасывание NaCl может происходить только при условии, что способны функционировать все три транспортера.

**Псевдосиндром Бартера.** Мишенью часто используемого диуретика фуросемида служит симпортер NKCC2. Блокируя NKCC2, фуросемид вызывает усиленное выделение NaCl и воды через почки. В связи с этим последствия продолжительного приема фуросемида получили название псевдосиндрома Бартера.

**Синдром Гительмана.** Симптомокомплекс аналогичен тому, который наблюдается при синдроме Бартера, но в более стертой форме. Те же симптомы несколько ослаблены. В этом случае в дистальном канальце нарушается поступление $Na^+Cl^-$ через симпортер NCC апикальной мембраны.

### *Секреция $K^+$ во внутреннем ухе*

**!** Чтобы человек нормально слышал, в эндолимфе его внутреннего уха должна быть высокая концентрация $K^+$; диуретик фуросемид, усиливающий секрецию $K^+$ в дистальной части почечных канальцев, может вызвать временную глухоту.

**Эпителий сосудистой полоски** (*stria vascularis*). Для преобразования акустических сигналов в нервные импульсы необходимы следующие условия: высокий трансэпителиальный потенциал в перепончатом канале улитки (эндокохлеарный потенциал +80 мВ) и высокая концентрация $K^+$ в эндолимфе (150 ммоль/л) (разд. 16.3). Оба фактора обеспечиваются клетками эпителия сосудистой полоски (**рис. 3.5**):

- $K^+$-каналы Kir4.1 апикальной мембраны базальных клеток создают высокий эндокохлеарный потенциал;
- маргинальные клетки (составляющие основную часть сосудистой полоски) секретируют $K^+$ в эндолимфу с помощью $Na^+,K^+,2Cl^-$-симпортера (NKCC1) базолатеральной мембраны и $K^+$-каналов IsK (KCNQ1/KCNE1) апикальной мембраны (рис. 3.5, *справа*).

**Нарушение секреции $K^+$**. Диуретик фуросемид может ингибировать функцию NKCC1, вследствие чего обратимо нарушается функция среднего уха. Кроме того, важна роль $K^+$-каналов KCNQ1/KCNE1 (разд. 4.2): при врожденном дефекте каналов KCNQ1/KCNE1 (**синдром Джервелла—Ланге—Нильсена**; см. 4.3) наблюдается глухота, часто сопряженная с удлиненным интервалом QT на ЭКГ (*синдром удлиненного интервала QT 1*).

### *Абсорбция и секреция $HCO_3^-$*

**!** Абсорбция $HCO_3^-$, секреция $HCO_3^-$, а также абсорбция $Na^+$ и $Cl^-$ осуществляются с помощью различных транспортеров.

В транспорте могут участвовать (**рис. 3.6**):

- $Na^+/H^+$-антипортеры NHE3 или NHE1;
- фермент карбоангидраза (CA);
- $HCO_3^-/Cl^-$-антипортер AE2;
- Na, $HCO_3^-$-симпортер NBC1.

В зависимости от присутствия транспортеров возможны следующие процессы.

**Секреция** $HCO_3^-$ осуществляется, в частности, в протоках слюнных желез и поджелудочной железы, а также в печени и париетальных (обкладочных) клетках желудка (рис. 3.6А). Абсорбция $HCO_3^-$ через базолатеральную мембрану не требует участия $HCO_3^-$-транспортера, поскольку $H^+$ выводится в межклеточное пространство с помощью $Na^+/H^+$-антипортера (NHE1). Карбоангидраза катализирует реакцию $H^+ + HCO_3^-$ с образованием $CO_2$ и $H_2O$. $CO_2$ диффундирует через плазматическую мембрану в клетку, где благодаря

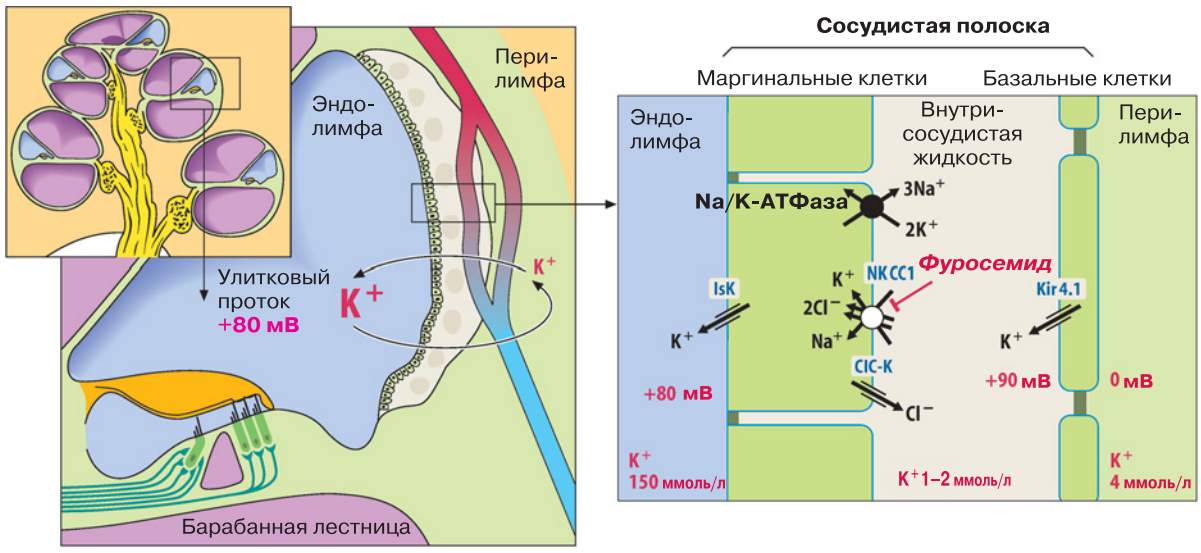



**Рис. 3.5. Транспорт ионов во внутреннем ухе.** *Слева*: представлены в разрезе три полости улитки, содержащие внеклеточную жидкость. Маргинальные клетки сосудистой полоски отделяют эндолимфу (*синий цвет*) от жидкости в полости сосудистой полоски (*серый цвет*); базальные клетки сосудистой полоски разделяют эту полость и перилимфу (*светло-зеленый цвет*). *Справа*: выход $K^+$ в сосудистой полоске и эндокохлеарный потенциал. (По данным: Wangemann, 2002.)

каталитическому действию внутриклеточной СА вновь образуются $H^+$ и $HCO_3^-$. И наконец, третично-активный $Cl^-/HCO_3^-$-антипортер (AE2) апикальной мембраны выводит бикарбонат в полость органа.

**Реабсорбция $HCO_3^-$.** Реабсорбция $HCO_3^-$ и секреция $H^+$ свойственны клеткам проксимальных почечных канальцев и париетальных (обкладочных) клеток желудка (рис. 3.6Б), причем в желудке секреция $H^+$ выполняет важную функцию. В эпителиальных клетках, секретирующих $HCO_3^-$, два переносчика расположены зеркально по отношению друг к другу. $H^+$ выделяется в полость с помощью $Na^+/H^+$-антипортера NHE3 апикальной мембраны и при участии СА всасывается обратно в клетку в виде $CO_2 + H_2O$ (исключение составляет желудок). Через базолатеральную мембрану $HCO_3^-$ может транспортироваться посредством двух механизмов. В некоторых эпителиальных тканях работает $Cl^-/HCO_3^-$-антипортер AE2, в других — $Na^+$,$HCO_3^-$-симпортер NBC1, причем в последнем случае $Na^+$ выводится из клетки благодаря электрохимическому градиенту $HCO_3^-$.

**Абсорбция $Na^+$ и $Cl^-$** (рис. 3.6). Третий тип расположения выявлен в толстой кишке и желчном пузыре. Здесь в апикальной мембране находятся $Na^+/H^+$-антипортер и $Cl^-/HCO_3^-$-антипортер, благодаря которым $H^+$ и $HCO_3^-$ выделяются в полость. Далее $HCO_3^-$ под влиянием СА временно преобразуется в $CO_2$ и $H_2O$; таким образом в клетке снова присутствуют $H^+$ и $HCO_3^-$ и вступает в действие антипортер. В то же время $Na^+$ и $Cl^-$ входят через апикальную мембрану и могут выводиться через базолатеральный домен.

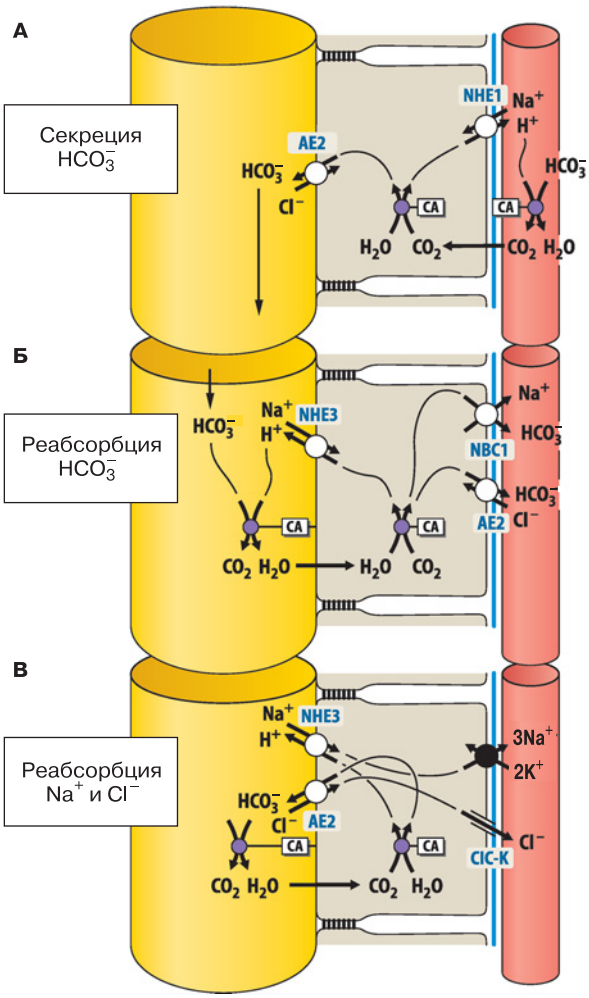



**Рис. 3.6. Транспорт $HCO_3^-$.** **А**. Секреция $HCO_3^-$. **Б**. Реабсорбция $HCO_3^-$. **В**. Электронейтральная реабсорбция $Na^+$ и $Cl^-$. В результате различного расположения четырех «строительных элементов» (см. в тексте) можно наблюдать разные эффекты. Для упрощения рисунка термин «$Na^+/K^+$-АТФаза» на компонентах А и Б отсутствует. СА — карбоангидраза

## *Секреция внутриглазной жидкости*

**!** В образовании внутриглазной жидкости участвуют антипортеры NHE1 и AE2. При глаукоме следует понижать давление путем ингибирования активности карбоангидразы.

**Внутриглазная жидкость** продуцируется эпителием цилиарного (ресничного) тела. Инициирующая роль принадлежит секреции $Na^+$, $Cl^-$, $HCO_3^-$ и аминокислот, за которой следует осмос воды. При этом главную функцию выполняют два транспортера — $Na^+/H^+$-антипортер NHE1 и $Cl^-/HCO_3^-$-антипортер AE2 (рис. 3.6А, Б), деятельность которых зависит от активности карбоангидразы.

**Глаукома («зеленая вода»).** При нарушенном балансе между секрецией внутриглазной жидкости и ее оттоком повышается внутриглазное давление; возникает риск повреждения сетчатки и зрительного нерва. В качестве лекарственных средств можно применять ингибиторы карбоангидразы, подавляющие работу NHE1 и AE2. В итоге образуется меньше внутриглазной жидкости и давление снижается.

### Коротко

**Расположение транспортеров в мембране эпителиальных клеток**

Эпителий различных органов характеризуется определенной локализацией каналов, переносчиков, насосов и плотных контактов. $Na^+/K^+$-АТФаза находится в базолатеральном домене клеточной мембраны. Переносчики, обеспечивающие поступление в клетку питательных веществ в виде углеводов и аминокислот, в клетках проксимальных («рыхлых») отделов эпителия трубкообразных органов (например, тонкой кишки и проксимальных почечных канальцев) обычно расположены в обоих мембранных доменах, в отличие от размещения в дистальных сегментах этих органов. Что касается ионных и водных каналов, регулируемых гормонами (альдостероном и вазопрессином) либо внутриклеточными

медиаторами (цАМФ или $Ca^{2+}$) и необходимых для поддержания постоянства внутренней среды, то они, наоборот, расположены в апикальных доменах клеточных мембран дистальных («плотных») отделов эпителия (например, в толстой кишке, дистальных почечных канальцах и семявыносящем протоке). Одни и те же транспортеры в зависимости от их локализации могут обеспечивать различные эффекты.

## Литература


Alberts B, Johnson A, Walter P, Lewis J, Raff M, Roberts K, Orme N (2008) Molecular biology of the cell, 5th edn. Garland, New York

Amasheh S, Meiri N, Gitter AH, Schöneberg T, Mankertz J, Schulzke JD, Fromm M (2002) Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. J Cell Sci 15: 4969–4976

Devuyst O, Guggino WB (2002) Chloride channels in the kidney: lessons learned from knockout animals. Am J Physiol Renal Physiol 283: F1176—F1191

Hediger MA, Romero MF, Peng JB, Rolfs A, Takanaga H, Bruford EA (2004) The ABCs of solute carriers: physiological, pathophysiological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. Pflügers Arch 447: 465–468

Hübner CA, Jentsch TJ (2002) Ion channels diseases. Hum Mol Genet 11: 2435–2445

Krause G, Winkler L, Mueller SL, Haseloff RF, Piontek J, Blasig IE (2008) Structure and function of claudins. Biochim Biophys Acta 1778: 631–645

Krug SM, Amasheh S, Richter JF, Milatz S, Günzel D, Westphal JK, Huber O, Schulzke JD, Fromm M (2009) Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. Mol Biol Cell 20: 3713–3724

Kunzelmann K, Mall M (2002) Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82: 245–289

Lang F, Vallon V, Knipper M, Wangemann P (2007) functional significance of channels and transporters expressed in the inner ear and kidney. Am J Physiol Cell Physiol 293: C1187—C1208

Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A (2007) Molecular cell biology. 6th edn. Freeman, New York

# Глава 4

# Основы клеточной возбудимости

*Бернд Факлер, Петер Йонас*

## Введение

Мальчик из племени куреши-бидари, обитающего на севере Пакистана, с 10 лет получил популярность, особенно в местных больницах, благодаря своим эксцентричным «уличным представлениям». Он наносил себе раны, втыкал в руки ножи, ходил по раскаленным углям и при этом не испытывал боли. Мальчик погиб незадолго до того, как ему исполнилось четырнадцать, спрыгнув с крыши дома во время одного из своих номеров. Английские генетики и врачи заинтересовались этим случаем и позднее выявили еще шесть детей в возрасте от 6 до 14 лет, которые не проявляли никаких признаков наличия болевых ощущений, несмотря на многочисленные гематомы, плохо залеченные переломы, а также повреждения губ и языка. Осязание, проприоцепция и восприятие температуры были у них нормальными. Современные генетические исследования (например, анализ сцепления между генными локусами) показали, что причиной полного отсутствия болевой чувствительности у этих детей были мутации гена SCN9A, который кодирует потенциалзависимые натриевые каналы типа $Na_V1.7$ и экспрессируется прежде всего в спинальных нервах, проводящих болевые сигналы.

## 4.1. Принципы функционирования ионных каналов

### *Основные свойства ионных каналов*

**!** Ионные каналы — интегральные мембранные белки, которые обеспечивают перемещение ионов через липидный бислой клеточной мембраны.

Многие физиологические процессы, такие как генерация возбуждения и его проведение в нервах, в сердце или скелетных мышцах, обусловлены электрическими процессами в клеточной мембране. Основу их составляют потоки малых неорганических ионов ($Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Cl^-$) через ионные каналы — особый класс мембранных белков.

**Структура клеточной мембраны.** Клеточная мембрана состоит из двух химических компонентов — липидного бислоя и встроенных в него мембранных белков. Липидный бислой представляет собой практически идеальный **электрический изолятор**. В то время как липофильные неполярные вещества могут диффундировать через липидный бислой, для заряженных и полярных частиц он непроницаем. Чтобы проникнуть из воды в липидный слой, заряженные частицы должны освободиться от своей гидратной оболочки. Для этого ионы нуждаются в большом количестве энергии, которым клетка не обладает (барьер Борна).

**Концепция ионных каналов.** Ионные каналы — **интегральные мембранные белки**, которые образуют в мембране заполненную водой диффузионную пору (**рис. 4.1**). Липофильные частицы канала контактируют с клеточной мембраной, а гидрофильные частицы соединяют внутриклеточное и внеклеточное пространство через пору. При транспорте иона от одной стороны мембраны к другой не требуются изменения конформации белка. Поэтому ионные каналы — это эффективные электрические проводники (скорость транспорта ~$10^7$–$10^8$ ионов/с). Они всегда присутствуют там, где возникают достаточно сильные электрические токи, например в возбудимых клетках, генерирующих разряды потенциалов действия.

**Электрохимические потенциалы.** Существует два вида движущей силы, способные перемещать ионы по трансмембранным каналам: **градиент кон-**

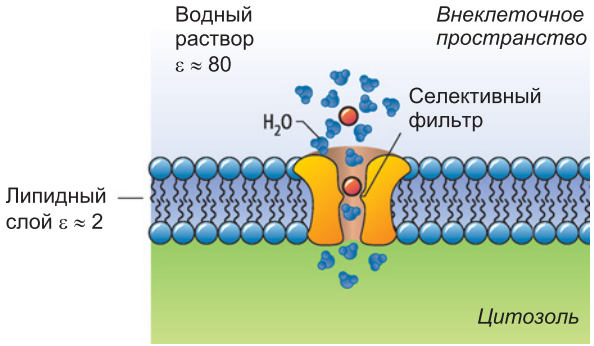



**Рис. 4.1. Схематичное изображение структуры ионного канала.** Ионный канал — это заполненная водой пора, пронизывающая двойной липидный слой. Через узкий участок поры, который называется селективным фильтром, могут проникать ионы, но только после освобождения от их водной оболочки

**центрации (химическая движущая сила)** и **разность потенциалов (электрическая движущая сила)**. В совокупности они составляют электрохимическую движущую силу. Если концентрация иона в клетке равна $c_1$, а вне клетки — $c_2$, то возникает трансмембранный потенциал $V$; тогда разность электрохимической энергии рассчитывается по следующей формуле:

$$\Delta E = RT \ln c_1/c_2 + zFV,$$

где $R$ — универсальная газовая постоянная; $T$ — абсолютная температура; $z$ — заряд или валентность иона; $F$ — постоянная Фарадея; $V$ — мембранный потенциал.

Другое уравнение, отражающее аналогичные закономерности, основано на определении равновесного потенциала для иона ($V_{rev}$), т. е. мембранного потенциала, при котором результирующий поток иона (нетто-поток) равен 0:

$$\Delta E = zF(V - V_{rev}), \quad \text{при} \quad V_{rev} = RT/zF \times \ln c_1/c_2$$

Пассивный транспорт осуществляется по электрохимическому градиенту. Перемещение против электрохимического градиента, например для создания градиента концентрации, невозможно обеспечить путем транспорта через ионный канал.

**Селективность.** Ионные каналы в той или иной мере избирательны по отношению к проникающим через них ионам. В принципе ионные каналы подразделяются на **катионные** и **анионные**. Многие катионные каналы избирательны для определенных ионов, названиями которых обозначены типы каналов. Натриевый канал пропускает только ионы натрия, калиевый канал — ионы калия.

**Воротные механизмы ионных каналов.** Пропускная способность ионных каналов зависит от специфических изменений их конформации. Канал может совершать переходы от закрытого состояния к открытому и наоборот. Такое устройство канала получило название воротного механизма (*gating*). Переключение воротного механизма канала (открытие или закрытие ворот) может происходить в ответ на различные внешние стимулы:

- изменения мембранного потенциала;
- изменения концентрации медиаторных веществ (иначе говоря трансмиттеров);
- механические воздействия (например, давление или растяжение);
- изменения температуры (тепло или холод).

Переключение воротного механизма сопровождается быстрым изменением электрического тока, проходящего через клеточную мембрану. Эта реакция составляет основу электрических сигналов, генерируемых клетками.

## *Ионные токи, проходящие через каналы*

**!** Среднее значение ионного тока, проходящего через канал, зависит от проницаемости канала и вероятности его открывания.

**Ток ионов через канал.** Средний ток ионов, проходящий за конкретное время через ионный канал, определяют два фактора.

- **Амплитуда тока через индивидуальный канал, т. е. сила тока** (**рис. 4.2**). Зависит от концентрации проникающих ионов по обе стороны мембраны и от заряда мембраны. При **равновесном потенциале** ток через индивидуальный канал равен нулю, поскольку электрический и химический градиенты уравнены.
- **Вероятность открывания** канала, т. е. продолжительность времени, в течение которого канал открыт для прохода ионов.

При значениях мембранного потенциала, более положительных, чем равновесный потенциал для иона, возникает выходящий результирующий нетто-ток катионов через катионные каналы и входящий нетто-ток анионов через анионные каналы. При отрицательном мембранном потенциале наблюдается противоположная ситуация. Чем значительнее **движущая сила**, т. е. разница между мембранным потенциалом и равновесным потенциалом, тем больше амплитуда ионного тока (рис. 4.2).

Исходя из соотношения между мембранным потенциалом и амплитудой тока индивидуального ионного канала можно на основе закона Ома ($R = U/I$) вычислить сопротивление или **проводимость** ($g = 1/R$) индивидуального канала. В зависимости от типа канала, концентрации ионов и температуры среды проводимость индивидуальных ионных каналов составляет от 1 до 100 пС (1 пС = $10^{-12}$ С), а сопротивление от 1 ТОм (1 ТОм = $10^{12}$ Ом) до 10 ГОм (1ГОм = $10^9$ Ом).

**Фиксация потенциала** (*voltage-clamp*) и **пэтч-кламп** (*patch-clamp*) — **локальная фиксация потенциала, или фиксация потенциала микроучастка мембраны.** Токи ионных каналов регистрируются с помощью **метода фиксации потенциала** (**рис. 4.3**). Представлена исходная версия метода, разработанная в экспериментах на гигантском аксоне кальмара. Были использованы два электрода. С помощью одного из них измеряют мембранный потенциал, сопоставляемый с заданным (фиксируемым) уровнем. Второй электрод служит для пропускания тока фиксации, который в случае отклонения мембранного потенциала удерживает его на заданном уровне. Пропускаемый ток является отражением ионного тока, проходящего через мембрану при заданном уровне потенциала (рис. 4.3). Чтобы выявить токи потенциалуправляемых натриевых каналов, нужно блокировать все иные компоненты регистрируемого суммарного тока. При смещении мембранного потенциала от –70 до 0 мВ $Na^+$-ток сначала равен нулю, затем быстро нарастает до максимума и снова возвращается к нулю. Причиной такой динамики $Na^+$-тока является изменение числа открытых $Na^+$-каналов с течением времени. При –70 мВ все $Na^+$-каналы закрыты, при 0 мВ вероятность их открывания сначала повышается, затем в результате особого процесса (инактивации каналов) вновь падает до нуля (см. далее).

**Метод локальной фиксации потенциала** позволяет регистрировать токи одиночных ионных каналов, причем в отличие от двухэлектродной методики в эксперименте используют только один электрод и соответствующую схему обратной связи (**рис. 4.4**). При этом вплотную к клеточной мембране подводят кончик стеклянной микропипетки, в который затем всасывают фрагмент мембраны (*patch*), обеспечивая электрически изолированный (высокоомный) контакт. Если пипетку вместе с втянутым в ее кончик фрагментом мембраны резко оторвать от клетки, получится конфигурация *inside-out-patch* —

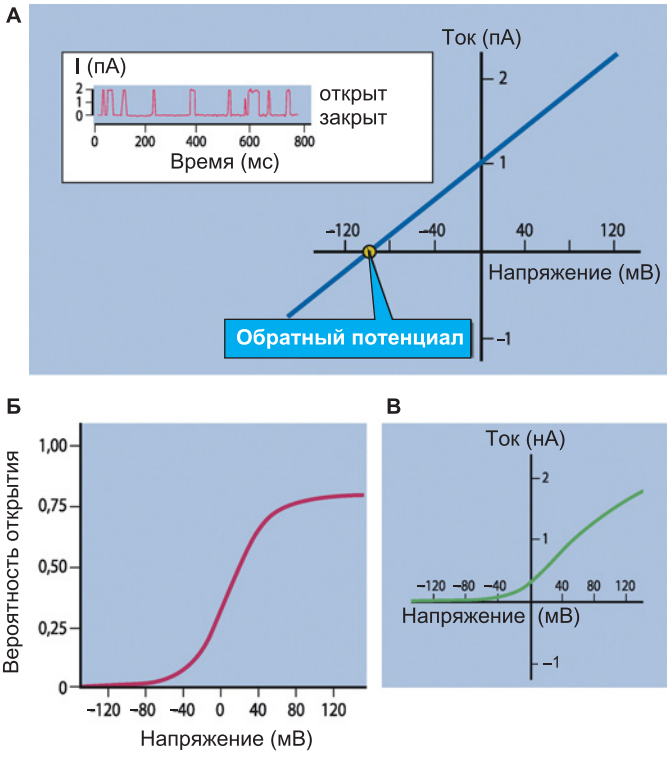



**Рис. 4.2. Свойства ионного канала, определяющие трансмембранный ток. А.** Пример вольт-амперной характеристики тока ионного канала. Канал обладает постоянным сопротивлением, которое определяется по формуле: $R = \Delta U/\Delta I$. *Вставка*: показаны переключения индивидуального (одиночного) ионного канала между открытым и закрытым состояниями. Амплитуду тока, регистрируемого при открытом состоянии канала, принято называть амплитудой тока одиночного канала. **Б.** Зависимость вероятности открытия канала от мембранного потенциала. При отрицательных значениях потенциала вероятность открытия канала равна 0, т. е. он всегда закрыт. При положительных значениях потенциала вероятность открытия повышается и при +100 мВ достигает максимального значения, равного ~0,75; следовательно, при таком уровне потенциала канал закрыт в течение 25% периода наблюдения и открыт в течение 50% этого периода. **В.** Вольт-амперная характеристика суммарного тока $10^6$ ионных каналов, свойства которых представлены на графиках рисунка Б и В. Макроскопическое значение тока рассчитывается как произведение числа ионных каналов на амплитуду тока одиночного канала и вероятность открытия канала

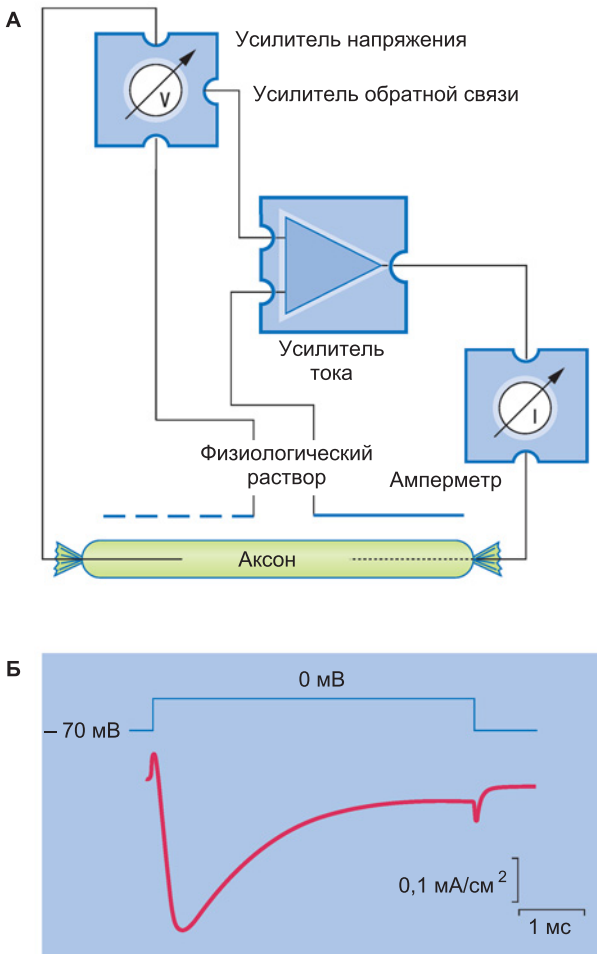



**Рис. 4.3. Метод фиксации потенциала в исследованиях ионных каналов. А.** Блок-схема эксперимента с фиксацией потенциала на препаратах целой клетки (на гигантском аксоне кальмара). Регистрируется ток потенциалуправляемых натриевых каналов. **Б.** Натриевый ток зарегистрирован в аксоне при сдвиге мембранного потенциала от –70 до 0 мВ. Вскоре после сдвига потенциала амплитуда входящего натриевого тока падает — вначале быстро, затем постепенно

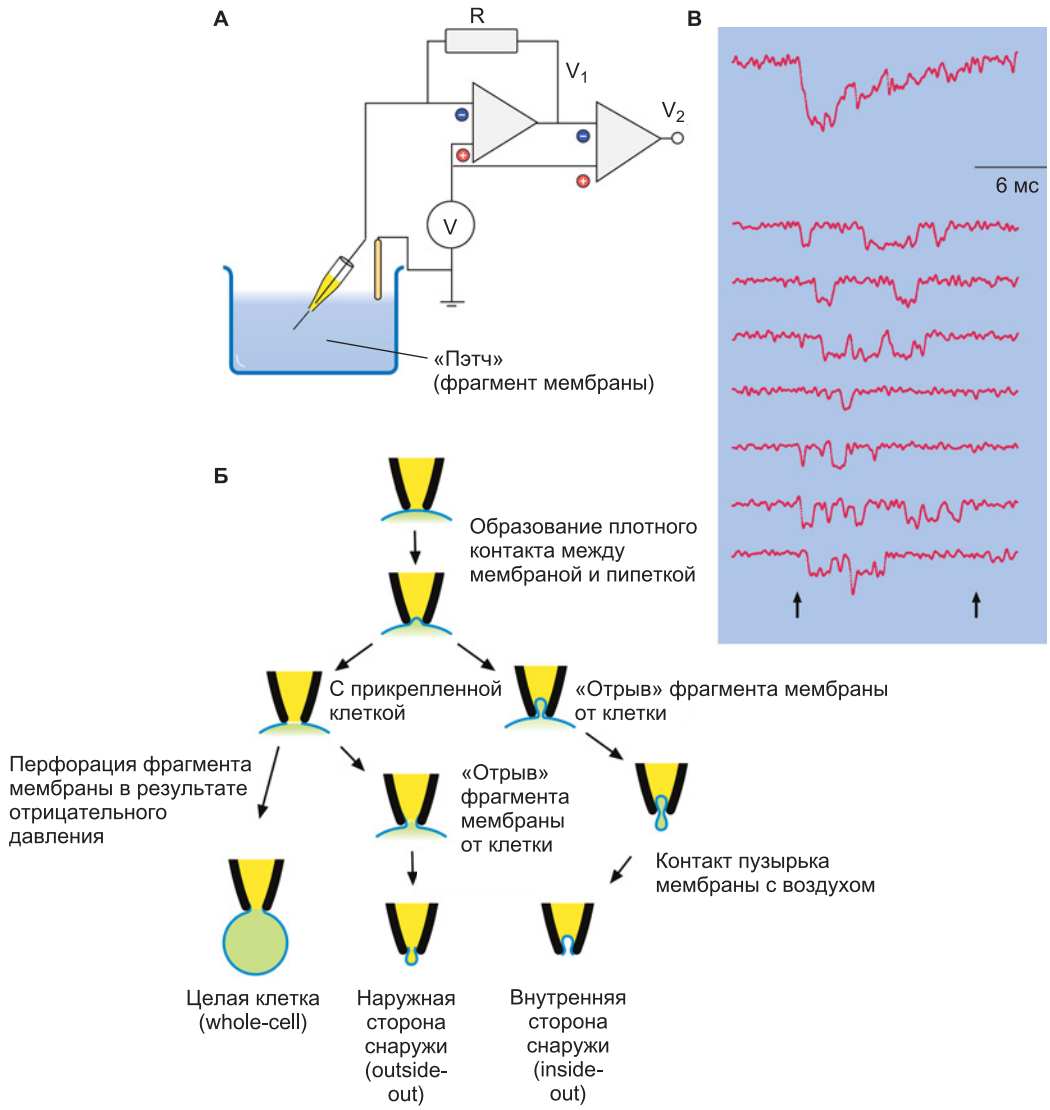



**Рис. 4.4. Метод локальной фиксации потенциала (пэтч-кламп).** Метод позволяет мониторировать ионные токи одиночных трансмембранных каналов. **А.** Схема эксперимента. **Б.** Различные конфигурации метода *patch-clamp*. Конфигурация *cell-attached* (*с прикрепленной клеткой*) дает возможность осуществлять измерения, когда фрагмент (*patch*) остается в составе клеточной мембраны. Если затем микропипетку отвести от клетки так, чтобы фрагмент мембраны оторвался от нее, внутренняя сторона мембраны (обращенная к цитоплазме) окажется снаружи, в омывающем растворе, а внешняя сторона — внутри пипетки (конфигурация *inside-out*, *внутренняя сторона снаружи*). В другом варианте эксперимента микропипетку не отводят от клетки, а подают в нее резкий одномоментный толчок отрицательного давления, разрывающий мембрану под пипеткой; теперь регистрируются токи не одиночных каналов, а суммарный ток всех каналов клеточной мембраны (конфигурация *whole-cell*, *целая клетка*). Если в конфигурации «целая клетка» медленно оттягивать пипетку от клетки, мембранный фрагмент растягивается и наконец отрывается, смыкаясь вокруг пипетки. Возникает конфигурация *outside-out* (*наружная сторона снаружи*), когда наружная сторона фрагмента контактирует с внеклеточным раствором. **В.** Реакции одиночных натриевых каналов на скачки потенциала от –90 до –40 мВ (*отмечены стрелками*); мембранный фрагмент выделен из гигантского аксона кальмара. Можно заметить, что канал не всегда открывается и закрывается в одно и то же время — оба процесса носят сугубо статистический характер. В результате анализа данных многих экспериментов можно получить макроскопический ток, соответствующий суммарной реакции большого числа натриевых каналов

«внутренняя сторона снаружи», когда с раствором в пипетке контактирует внешняя сторона мембраны; возможна также конфигурация *outside-out-patch* — «наружная сторона снаружи», когда с содержимым пипетки контактирует внутренняя сторона мембраны. Если во фрагменте мембраны находится только один функционирующий канал, то с помощью метода фиксации потенциала можно исследовать его свойства.

### Коротко

**Структура ионных каналов**

Ионные каналы — **интегральные мембранные белки**, которые образуют заполненную водой пору, обеспечивая проникновение ионов через липидный бислой мембраны. Движущей силой для диффузии ионов через пору является **электрохимический градиент**, который складывается из градиента концентрации (химическая движущая сила) и разности потенциалов (электрическая движущая сила).

**Селективность ионных каналов**

Ионные каналы проявляют более или менее выраженную **селективность** в отношении проходящих через них ионов. Существует две основные группы каналов: катионные (различаются в зависимости от природы пропускаемых ими катионов) и анионные.

Функциональные характеристики каналообразующих белков (за исключением селективности) определяются особенностями работы их воротного механизма. В результате конформационных изменений канал может переключаться между открытым и закрытым состояниями, причем в открытом состоянии пора канала проницаема для ионов.
Поток ионов через канал зависит от вероятности его открывания и амплитуды тока через него.

## 4.2. Структура потенциалуправляемых катионных каналов

### *Топология и структурная организация*

**!** Ионные каналы состоят из порообразующих α-субъединиц и дополнительных β-субъединиц; структура белка-каналоформера определена аминокислотной последовательностью и мембранной топологией этих компонентов.

**Мембранная топология. Аминокислотная последовательность** (первичная структура) белка-ка-

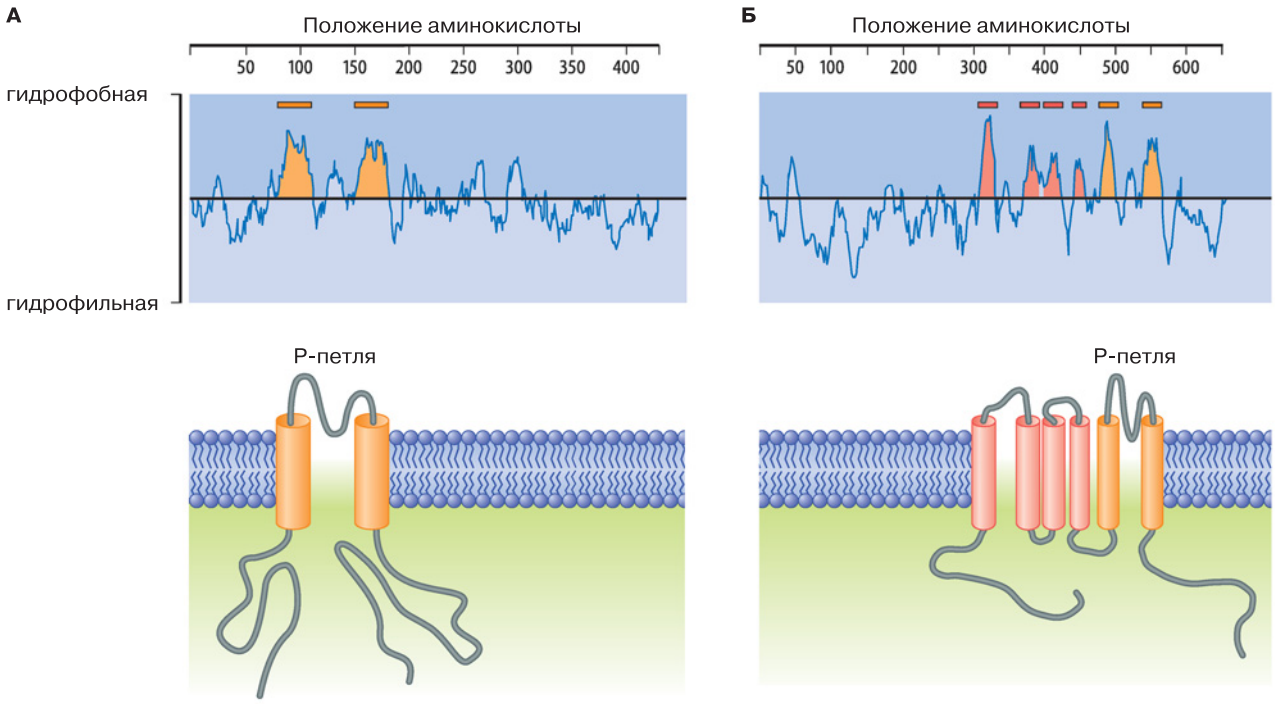



**Рис. 4.5. Первичная последовательность белка и топология мембраны.** Топологии мембраны белков двух калиевых каналов построены на основании «профиля гидропатии» их аминокислотной последовательности. В верхней части рисунка представлены профили гидропатии двухсегментного (**А**) и шестисегментного (**Б**) канала по отношению к соответствующей первичной структуре белка: кривые для аминокислот с гидрофобным показателем направлены от средней линии вверх, кривые для аминокислот с гидрофильным показателем — вниз. Помечены (*желтым*) гидрофобные сегменты, длина которых достаточна, чтобы пройти клеточную мембрану насквозь в виде α-спирали. На нижней половине рисунка показаны топологии каналов, основанные на профиле гидропатии: один канал имеет два, другой — шесть трансмембранных доменов с внутриклеточными N- и C-концами. Гидрофобный сегмент между двумя трансмембранными доменами (помеченными *желтым*) участвует в образовании поры канала и называется поровой петлей (Р-петля, или Р-домен)

налоформера содержит гидрофобные и гидрофильные участки (**рис. 4.5**). От них зависит размещение белка в клеточной мембране **(мембранная топология)** и в итоге — характер сворачивания белковой молекулы, т. е. его **третичная структура**.

- **Гидрофобные участки** (в основном вторичные структуры) обычно имеют конфигурацию α-спиралей, пронизывающих липидный бислой клеточной мембраны.
- **Гидрофильные участки**, в том числе N- и C-концевые участки полипептидов, находятся в водной среде внутриклеточного и внеклеточного пространств либо поры, проводящей ионы (рис. 4.5).

Количество гидрофобных и гидрофильных участков может быть разным, причем эволюционно более древними являются, видимо, формы с двумя или шестью трансмембранными сегментами (двух- или шестисегментные каналы).

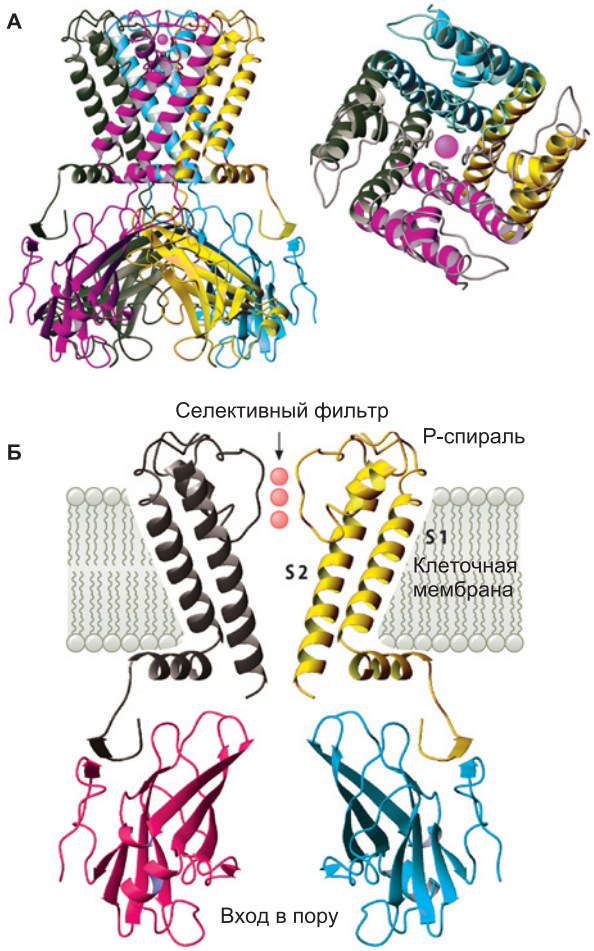



**Рис. 4.6. Строение двухсегментного калиевого канала, представленное на основе данных кристаллографии. А.** Вид сбоку и сверху. **Б.** Две противолежащие субъединицы. Показана структура канала из четырех субъединиц, симметрично расположенных вокруг центральной поры. Селективный фильтр (в нем находятся три иона $K^+$) образован Р-спиралью и С-концом Р-петли; трансмембранные сегменты S1 и S2 представляют собой α-спирали, расположенные друг за другом. Цитоплазматический вход в пору построен из N- и С-концов четырех субъединиц

**Структура поры ионного канала.** Порообразующий белок двух- или шестисегментного канала — это единая молекула из нескольких полипептидов (четвертичная структура). Методом рентгеноструктурного анализа кристаллизованного белка была изучена атомная структура относительно простого двухсегментного калиевого канала (**рис. 4.6**).

Этот калиевый канал представляет собой **тетрамер**; четыре его субъединицы располагаются вдоль оси симметрии белка, окружая пору. Со стороны цитоплазмы стенка поры образована С-концом трансмембранной спирали (внутренней спирали S2), а с внеклеточной стороны — соединительным доменом (Р-петлей, или Р-доменом) двух трансмембранных сегментов (рис. 4.5). Молекула канала отделена от липидного матрикса N-концом трансмембранной спирали (наружной спирали S1), которая располагается за внутренней спиралью и слегка наклонена по отношению к ней. С цитоплазматической стороны устье поры образуют N- и С-концы четырех субъединиц канала (рис. 4.6).

**Селективный фильтр.** Селективный фильтр $K^+$-канала — самый узкий участок поры, который находится недалеко от наружного устья; он образован С-концом Р-петли и стабилизирован короткой спиралью поры (**рис. 4.7**). В $K^+$-канале любого типа стенка селективного фильтра содержит характерную последовательность аминокислот (глицин—тирозин—глицин; GTG-мотив); ее особенность в том, что карбоксильные группы остатков тирозина и внутренних остатков глицина четырех субъединиц каналоформера образуют кольцевую структуру (рис. 4.1), идеально заменяющую гидратную оболочку для $K^+$, но не для $Na^+$ или $Li^+$. Такой **«заместитель гидратной оболочки»** обеспечивает высокую селективность $K^+$-канала, т. е. его способность пропускать более крупные ионы $K^+$ (радиус 1,33 А), но не мелкие ионы $Na^+$ (радиусом 0,95 А) или $Li^+$ (радиусом 0,6 А) (рис. 4.7).

**Структурные основы проницаемости и селективности калиевого канала.** Рентгеноструктурное исследование кристаллов двухсегментного $K^+$-канала показало, что вследствие сниженного барьера Борна в этом канале возможен более значительный поток ионов. Прежде всего здесь очень короткий селективный фильтр, так что внутриклеточная среда практически соприкасается с внеклеточной и энергия, необходимая для проникновения иона, уменьшается до минимума. Кроме того, при электростатическом взаимодействии между атомом кислорода карбоксильной группы и ионом высвобождается дополнительная энергия для перехода иона через мембрану (рис. 4.7). Другую важную особенность структуры канала составляет дипольный момент спиралей поры, обусловленный неравным распределением заряда α-спиралей: благодаря особому расположению вокруг поры четырех спиралей возникает отрицательный потенциал в селективном фильтре, способствующий входу катионов и выталкиванию анионов.

### *Классификация катионных каналов*

**!** В зависимости от аминокислотной последовательности и мембранной топологии катионные каналы подразделяются на классы, семейства и подсемейства.

**Классы каналов.** Порообразующая субъединица большинства ионных каналов либо состоит из двух последовательных трансмембранных сегментов, соединенных P-доменами, либо представляет собой аналогичную структуру. Гены известных каналов принято подразделять исходя из **количества** подобных структур, а также числа и свойств прочих **трансмембранных сегментов** (рис. 4.8). Наиболее простое эволюционное расширение структуры двухсегментного канала — это шестисегментный канал. В пределах этого класса каналов выделено более 90 (!) различных генов.

Что касается четырех дополнительных трансмембранных сегментов, то обнаружена следующая особенность первичной структуры самой последней спирали **S4**: каждая третья позиция внутри этой спирали занята положительно заряженной аминокислотой — аргинином или лизином, так что сегмент S4 при физиологическом уровне pH получает положительный заряд. Сегмент S4 служит в каналах «сенсором» — детектором изменений мембранного потенциала; этот механизм присутствует во всех потенциалуправляемых ионных каналах (см. далее).

С точки зрения модульного принципа каналы других классов можно рассматривать как объединения двух- и шестисегментных субъединиц (рис. 4.8). Следовательно, **калиевые каналы с двумя P-доменами** являются системой из двух двухсегментных субъединиц, а **потенциалуправляемые натриевые** и **кальциевые каналы** ($Na_V$- и $Ca_V$-ка-

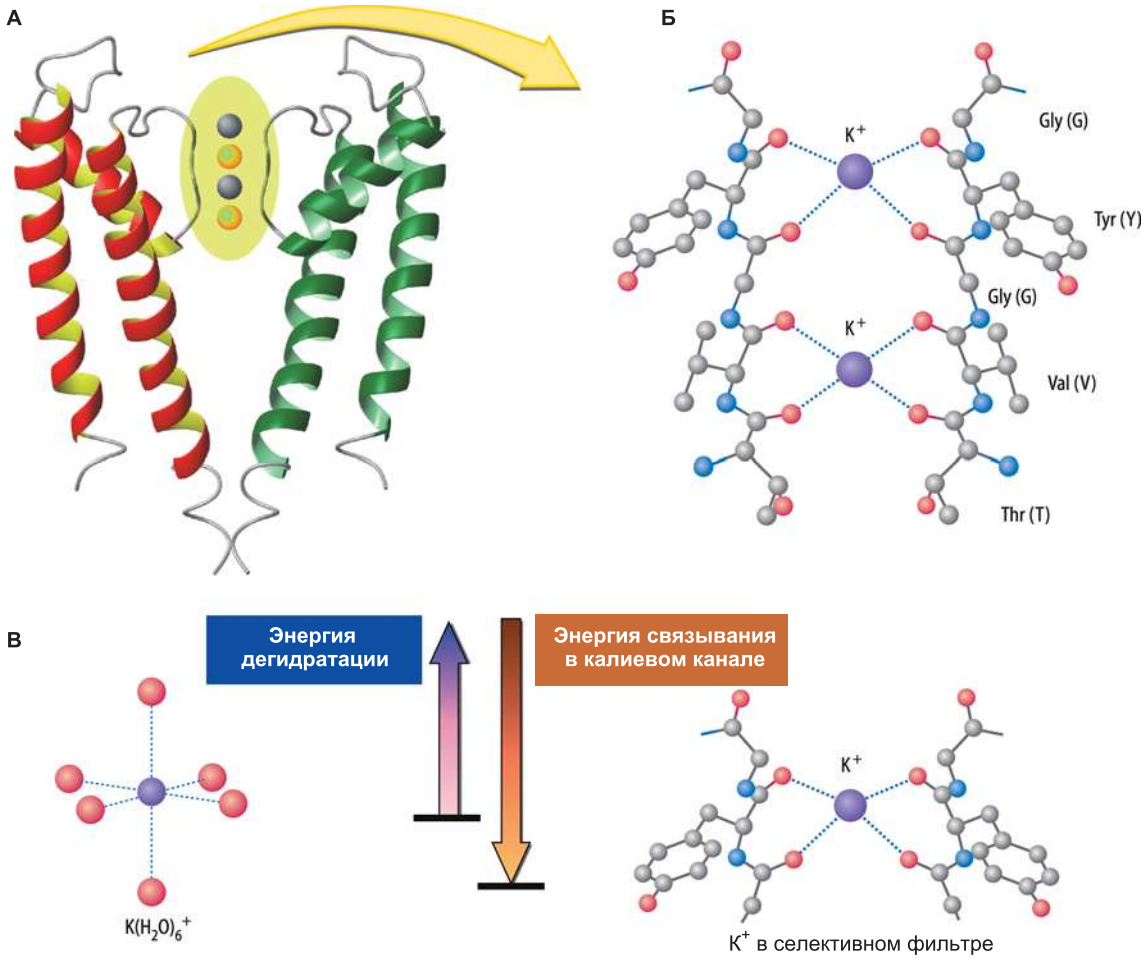



**Рис. 4.7. Функция селективного фильтра калиевого канала. А.** Вид поры сбоку (для упрощения представлены только две субъединицы). В селективном фильтре видны четыре участка связывания с $K^+$ (в виде глобул), причем два участка могут быть заняты одновременно (в конфигурациях 1–3 или 2–4). **Б**. Позиционирование иона $K^+$ определяется его взаимодействием с карбонилоксидами аминокислот тирозина (Tyr, Y), глицина (Gly, G), валина (Val, V) и треонина (Thr, T) селективного фильтра (GYG-мотив). **В.** Карбонилоксиды замещают водную оболочку $K^+$, поскольку энергия, высвобождаемая при связывании $K^+$ в селективном фильтре, больше, чем энергия, необходимая для дегидратации иона $K^+$

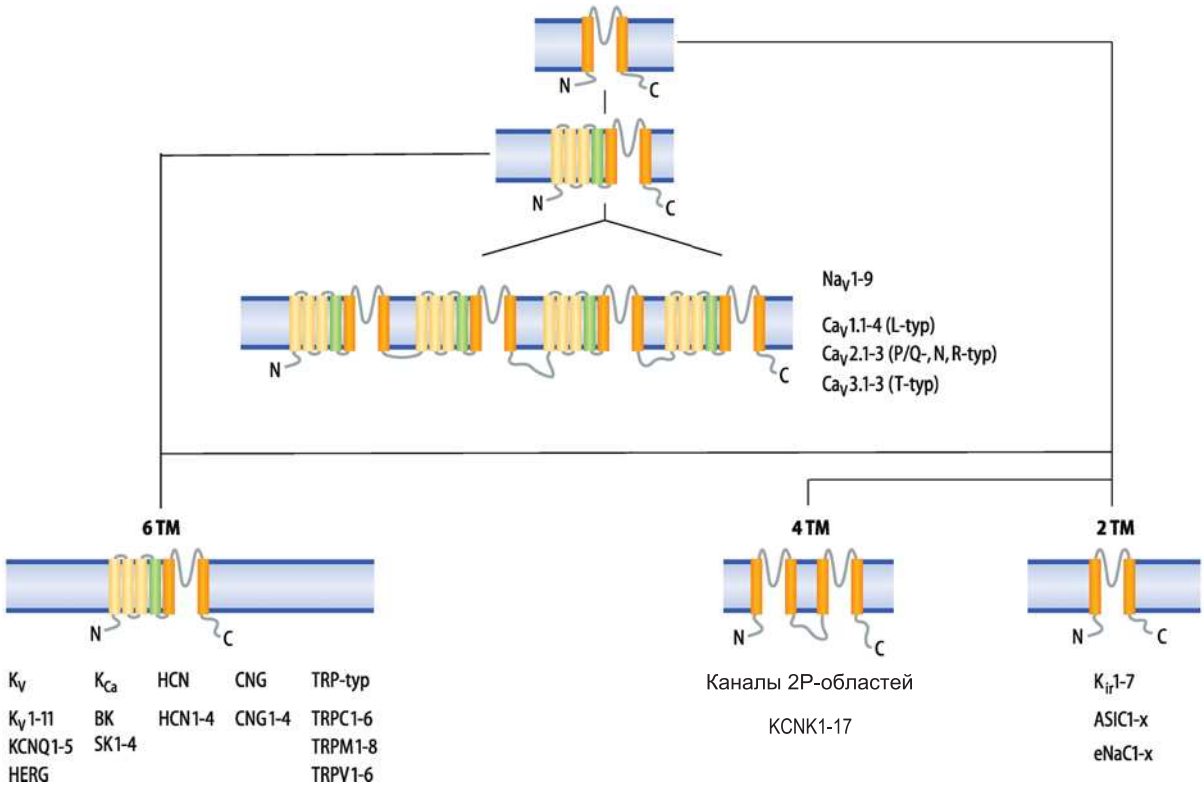



**Рис. 4.8. Архитектура и топология белков, образующих катионные каналы.** Основу «древовидной» структуры ионных каналов составляют разнообразные комбинации двух- и шестисегментных субъединиц. Ген потенциалзависимых $Na_V$- и $Ca_V$-каналов кодирует четыре шестисегментные субъединицы; соответственно классификация $Ca_V$-каналов включает в себя несколько типов: L-, P/Q-, N-, R- и T. Калиевые каналы с двумя P-доменами, состоящие из двух двухсегментных субъединиц, в основном являются «фоновыми» каналами нейронов. К классу двухсегментных каналов относятся $K^+_{ir}$-каналы внутреннего выпрямления, эпителиальные Na-каналы и протон-активируемые каналы (ASIC). В класс (или семейство) шестисегментных каналов входят потенциалзависимые $K^+$-каналы ($K_V$), $Ca^{2+}$-управляемые калиевые каналы ($K_{Ca}$); катионные каналы, активируемые гиперполяризацией (HCN); каналы, управляемые циклическими нуклеотидами (CNG), и катионные каналы TRP-типа, управляемые различными посредниками. Некоторые из перечисленных семейств каналов можно дополнительно разделить на подгруппы

налы) — объединения из четырех шестисегментных субъединиц. Подобная система из четырех объединенных шестисегментных субъединиц, кодируемая одним геном, соответствует альтернативному принципу формирования структуры $Na_V$- и $Ca_V$-каналов; в то время как двух-, четырех- и шестисегментные каналы построены из четырех субъединиц по **«принципу 4 × 1»**, молекулы $Na_V$- и $Ca_V$-каналов образованы одной субъединицей по **«принципу 1 × 4».**

**Семейства и подсемейства каналов.** На основе сходства аминокислотных последовательностей каналы можно разделить на семейства и подсемейства (рис. 4.8). Примеры семейств — потенциал-управляемые калиевые каналы ($K_V$), кальций-управляемые калиевые каналы ($K_{Ca}$), калиевые каналы внутреннего выпрямления ($K_{ir}$); примеры подсемейств — $K_V$1-, SK-, а также $K_{ir}$-2-каналы. Подобное подразделение играет важную роль в развитии представлений об архитектуре каналов, поскольку двух- и шестисегментные каналы необязательно должны включать в себя четыре идентичные субъединицы (такие объединения называются гомомерами), но могут также быть гетеромерами, т. е. состоять из различных молекул. Однако гетеромультимерность возможна только в пределах α-субъединиц одного подсемейства, но не среди представителей различных семейств или классов ионных каналов.

Представленная классификация генов, кодирующих каналы различного типа, учитывает прежде всего **структуру и основные функциональные характеристики** каналов. Физиологические свойства обобщены в табл. А2 (см. Приложение) и более подробно описаны в главах, посвященных тканям и органам, где функционирует соответствующий каналообразующий белок.

**Дополнительные субъединицы.** Наряду с перечисленными порообразующими субъединицами многие каналы содержат **ассоциированные белки,**

которые не входят в состав самой поры и поэтому обозначаются как дополнительные элементы. В структурном отношении дополнительными элементами могут быть интегральные мембранные белки: с гидрофобными трансмембранными сегментами (например, β-субъединицы $Na_V$-каналов или калиевых каналов KCNQ- или BK-типа (см. Приложение, табл. А2)) либо преимущественно гидрофильные цитоплазматические белки (например, β-субъединицы $K_V$-каналов или $Ca_V$-каналов). Они соединены с порообразующей α-субъединицей посредством **дисульфидных связей** и **гидрофобных** взаимодействий.

Функциональная роль дополнительных субъединиц разнообразна: одни из них управляют переключением состояния канала (так называемый воротный механизм, см. далее), другие субъединицы модулируют проводимость канала, участвуют в процессинге белков, обеспечивают локализацию или стабилизируют ориентацию α-субъединиц в мембране.

**Коротко**

**Строение потенциалуправляемых катионных каналов**

Катионные каналы состоят из порообразующих α-субъединиц и акцессорных (дополнительных) субъединиц (имеется в виду четвертичная структура). Каждая α-субъединица в катионном канале включает в себя гидрофобные и гидрофильные участки, от которых зависит характер сворачивания трансмембранного белка (мембранная топология, третичная структура); число годрофобных и гидрофильных участков и их расположение определяются аминокислотной последовательностью белка (первичной структурой).

Гидрофобные сегменты в основном соответствуют пронизывающим мембрану α-спиралям (вторичной структуре). Гидрофильные сегменты находятся в водной среде внеклеточного и внутриклеточного пространств.

Функциональный белок канала формируется в результате объединения четырех α-субъединиц (тетрамерная структура), лишь белки $Na_V$-каналов и $Ca_V$-каналов образованы одной α-субъединицей из четырех мембранных доменов (псевдотетрамерная структура).

Пора канала расположена вдоль оси симметрии белка. Самое узкое место поры, так называемый селективный фильтр, находится вблизи внеклеточного устья.

**Классификация**

Известно, что геном человека содержит большое число генов, кодирующих α-субъединицы потенциалуправляемых катионных каналов. На основании сходства их первичной аминокислотной последовательности и третичной структуры, т. е. топологии мембраны (числа гидрофобных сегментов), белки катионных каналов принято подразделять на различные классы, семейства и подсемейства.

## 4.3. Воротные механизмы катионных каналов

### *Потенциалзависимая активация и инактивация каналов*

**!** Активация потенциалуправляемых каналов представляет собой цепь событий: смещение сенсора электрического потенциала мембраны, затем открытие поры канала; инактивация канала вследствие перекрытия поры с цитоплазматической стороны инактивационным доменом.

Как отмечалось выше, ионный канал имеет два основных состояния — **закрытое**, когда пора непроницаема, и **открытое**, когда ионы могут проникать в канал, обеспечивая физиологически важную функцию проводимости.

**Активация и деактивация канала.** Для открывания, т. е. активации канала, необходима затрата энергии, которую обеспечивает классический потенциалзависимый воротный процесс (*gating*). Это явление, зарегистрированное в $Na_V$-, $K_V$- и $Ca_V$-каналах, происходит в результате сдвига мембранного потенциала, запускающего **каскад конформационных изменений** молекулы канала.

Первый этап каскада — передача электрической энергии **сенсору потенциала**, который соответствует **сегменту S4** (см. выше). Этот трансмембранный сегмент имеет положительный заряд (речь идет о типе канала с 2–8 остатками аргинина и/или лизина), благодаря которому может перемещаться в электрическом поле (**рис. 4.9**):

- при **деполяризации** мембраны сегмент S4 перемещается кнаружи, в сторону внеклеточного пространства;
- при **реполяризации** сегмент S4 перемещается кнутри, в сторону внутриклеточного пространства.

Как показали исследования клонированных $K_V$-каналов, спираль S4 циклически перемещается, обеспечивая сдвиг 12 положительных зарядов (по три на сегмент S4) во внеклеточное пространство.

Вследствие **перемещения S4** окружающие его трансмембранные сегменты, особенно порообразующие сегменты S5 и S6, претерпевают ряд конформационных изменений, главным образом повороты и наклоны. В результате пора, расположенная под селективным фильтром, расширяется и происходит **открывание канала** (рис. 4.9).

В отличие от перемещений спирали S4, которые в $Na_V$-, $K_V$- и $Ca_V$-каналах практически единообразны, **характер и скорость** конформационных изменений, приводящих к открыванию поры, **каналоспецифичны**. Так, в $Na_V$-каналах эти процессы протекают менее чем за одну миллисекунду, тогда как в $K_V$-каналах продолжаются от 10 до нескольких десятков миллисекунд.

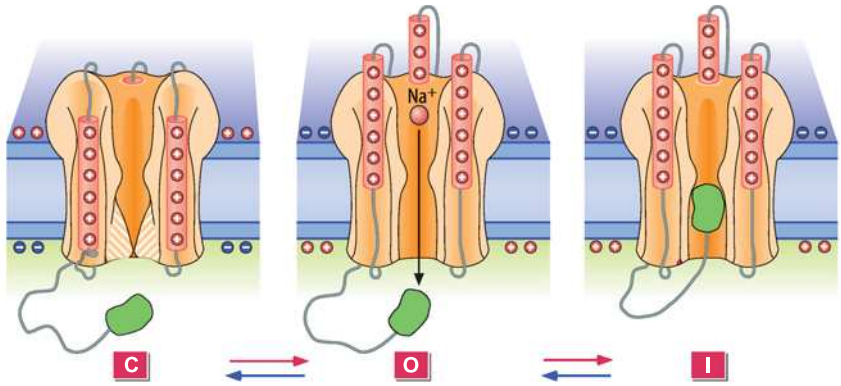



**Рис. 4.9. Основной принцип функционирования воротного механизма потенциалуправляемых ионных каналов.** Схематично представлены три основных состояния канала: *слева* — активируемое закрытое (С-состояние); *посередине* — открытое (О-состояние); *справа* — инактивированное закрытое (I-состояние), когда канал блокирован инактивирующим N-концевым доменом (см. текст). Согласно схеме, канал проходит через эти состояния слева направо при деполяризации и справа налево при гиперполяризации; переходы отмечены красными и синими стрелками соответственно

Канал, открывшийся при деполяризации, снова закрывается (деактивируется) при **реполяризации** мембраны. По сути, этапы **деактивации** зеркально отражают процесс активации. На первом этапе спираль S4 снова перемещается к внутренней стороне мембраны, перестраивая таким образом порообразующие сегменты; процесс завершается закрытием канала.

**Инактивация канала.** Каналы $Na_V$-типа, как и некоторые $K_V$-каналы (так называемые каналы А-типа), после их активации не остаются открытыми, несмотря на продолжение деполяризации мембраны, а вновь закрываются, так что **ионный поток прекращается**. Такое **закрытие канала,** совершаемое буквально за одну миллисекунду, называется инактивацией.

Важная роль в инактивации каналов принадлежит **белковым доменам цитоплазмы**. В $K_V$-каналах это N-конец α-субъединицы (первые 20–40 аминокислот, отсюда возникло понятие **инактивация N-типа**) или β-элемент $K_V\beta1$. В $Na_V$-каналах это короткий участок, соединяющий 3-й и 4-й сегменты шестисегментного домена (*interdomain III–IV linker*). В соответствии с представлениями о четвертичной структуре каналообразующих белков $Na_V$-каналы обладают именно таким инактивационным доменом, тогда как $K_V$-каналы могут иметь до четырех подобных доменов (т. е. все возможные сочетания при гетеромультимеризации α-элементов, имеющих инактивационный домен и не имеющих его).

Инактивация каналов происходит следующим образом. **Инактивационный домен** проникает в пору (после ее открывания) и там связывается с рецептором в стенке канала (рис. 4.9). Пока эта связь продолжается, **«открытый» канал блокирован (закупорен) инактивационным доменом,** который препятствует потоку ионов, иначе говоря, канал инактивирован. Чтобы инактивация завершилась, необходима реполяризация мембраны. При реполяризации инактивационный домен диссоциирует от рецептора благодаря конформационным изменениям сегмента поры и выходит из поры (инактивация завершилась). В этом состоянии канал способен еще раз открыться на короткое время (*reopening*), затем снова деактивируется.

Наряду с классической инактивацией N-типа существует более **медленный процесс инактивации,** обусловленный изменениями конформации каналообразующего белка, прежде всего в области селективного фильтра. Подобный альтернативный механизм инактивации, который можно наблюдать в некоторых $K_V$-каналах, а также в $Na_V$-каналах, получил название **инактивации С-типа**. Это самостоятельный процесс, однако при инактивации N-типа он может ускоряться до миллисекунд. С функциональной точки зрения **инактивация С-типа** важна в двух аспектах. Во-первых, это предпосылка для блокирования $Na_V$-каналов местными анестетиками (лидокаином или бензокаином), а во-вторых, это возможность продления инактивированного состояния $Na_V$- и $K_V$-каналов на период до нескольких секунд (!).

**Модель состояний воротного механизма канала.** Процесс переключения потенциалуправляемого катионного канала упрощенно рассматривается как **циклическая реакция системы, состоящая из трех состояний** (рис. 4.9):

- **закрытое**, когда канал способен к активации (**С-состояние**);
- **открытое** (**О-состояние**);
- **инактивированное**, когда канал блокирован инактивационным доменом (**I-состояние**).

При деполяризации мембраны система, находившаяся в сбалансированном С-состоянии, переходит в I-состояние в результате двух последовательных этапов (реакций). Первый этап — **активация,** пред-

ставляет собой переход из C-состояния в O-состояние. Второй этап — **инактивация,** соответствует переключению из O-состояния в I-состояние. В случае гиперполяризации этапы переключения совершаются в обратной последовательности. Если адаптировать подобную модель к реальным конформационным изменениям каналообразующего белка, то система существенно усложнится, поскольку необходимо добавить несколько C-состояний и I-состояний.

### *Альтернативные сигналы для переключения воротных механизмов*

> **!** Открывание и/или закрывание ионных каналов может происходить под влиянием разнообразных сигналов: внутриклеточных посредников (*мессенджеров*), белков, механического натяжения, повышения или снижения температуры, низкомолекулярных блокаторов поры.

Помимо натяжения мембраны или связывания рецептора с нейромедиатором (разд. 4.5), стимулами для открывания каналов могут служить и другие воздействия. **Воротные механизмы** классифицируются по природе стимула и по расположению соответствующего «рецептора» в канале.

**Внутриклеточные посредники. Воротные механизмы** некоторых каналов приводятся в действие при изменениях концентрации внутриклеточных посредников (*мессенджеров*) — **АТФ**, **pH**, **циклических нуклеотидов**, **$Ca^{2+}$** (**рис. 4.10**). Так, двухсегментный $K^+$-канал ($K_{ir}6$; рис. 4.8 и 4.10) с цитоплазматическим участком связывания АТФ (**$K_{АТФ}$-канал**) закрывается при высокой концентрации АТФ и активируется при ее снижении. Посредством $K^+$-каналов этого типа регулируется секреция инсулина в клетках поджелудочной железы ($K_{АТФ}$; разд. 21.4). Другой двухсегментный $K^+$-канал (**$K_{ir}1$**, или **ROMK**; рис. 4.8 и 4.10) закрывается при снижении внутриклеточного pH (т. е. при высокой концентрации $H^+$) и открывается при сдвиге реакции в щелочную сторону. Благодаря этим каналам в дистальных почечных канальцах осуществляется секреция $K^+$, участвующая в поддержании кислотно-основного равновесия (каналы типа ROMK; разд. 29.4). Циклические нуклеотиды (**цГМФ** и **цАМФ**) вызывают активацию шестисегментных $K^+$-каналов двух семейств, **HCN** и **CNG** (рис. 4.8), взаимодействуя с участками связывания на C-концевом домене (рис. 4.10). Управляющее действие, опосредованное циклическими нуклеотидами, служит основой для электрической реакции сенсорных клеток сетчатки глаза на свет (CNG-каналы), ритмической активности клеток *синусового узла сердца*, а также некоторых нейронов центральной нервной системы (HCN-каналы).

**Модулятором воротного механизма** целого ряда каналов (среди которых наиболее известны SK- и $Ca_V1$-каналы) является $Ca^{2+}$. В качестве рецептора выступает **$Ca^{2+}$-связывающий белок кальмодулин,** который опосредует связывание $Ca^{2+}$ с проксимальным C-концом α-спирали (рис. 4.10).

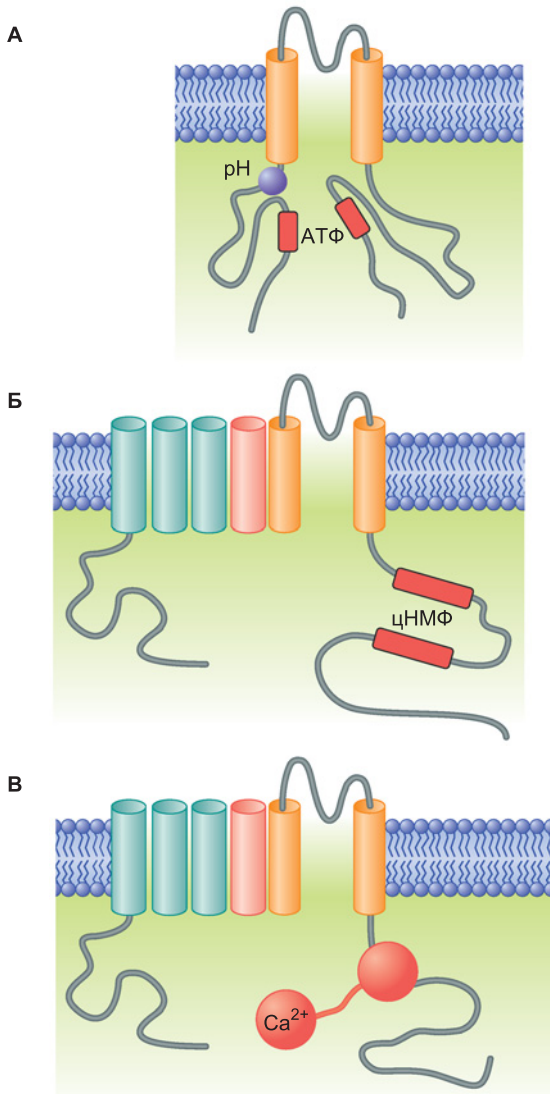



**Рис. 4.10. Альтернативные переключатели воротных механизмов. Топология каналов, управляемых внутриклеточными лигандами. А.** $K_{ir}$-каналы определенного типа имеют участки связывания АТФ ($K_{АТФ}$-каналы) или ионов $H^+$ (ROMK); при повышении концентрации этих лигандов канал закрывается, при снижении открывается. **Б.** Каналы HCN- и CNG-типов чувствительны к изменениям натяжения мембраны, а также активируются или деактивируются в результате связывания/отсоединения циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ); участками связывания с этими нуклеотидами обладает и C-концевой домен обоих каналов. **В.** Калиевые каналы SK-типа (подсемейство $K_{Ca}$-каналов) вступают в реакцию с $Ca^{2+}$-связывающим белком кальмодулином, который функционирует как сенсор $Ca^{2+}$. Связывание $Ca^{2+}$ с кальмодулином приводит к открыванию SK-канала

При связывании $Ca^{2+}$ с кальмодулином изменяется конформация каналообразующих белков и соответственно их последующая активация (в случае SK-каналов) либо инактивация (в случае $Ca_V1$-каналов). Оба варианта **переключения воротного механизма** играют важную роль в процессах передачи сигналов в центральных нейронах (**следовая гиперполяризация**, **синаптическое облегчение** либо **депрессия**).

**Внешние физические факторы (изменение температуры, механическое натяжение, осмотическое давление).** Эти факторы тоже могут оказывать влияние на воротный механизм ионных каналов. Так, **шестисегментные каналы TRP-типа** (рис. 4.8) активируются при повышении температуры (TRPV1, TRPV2), охлаждении (TRM8), повышении осмотического давления (TRPV4); при воздействиях противоположного знака эти каналы, наоборот, деактивируются.

Сила натяжения, направленная тангенциально (по касательной к плоскости клеточной мембраны), активирует **механочувствительные каналы**, характерные, например, для сенсорных клеток внутреннего уха или тактильных рецепторов кожи. Однако до сих пор в геномах млекопитающих не удалось идентифицировать соответствующие гены.

**Блокирование каналов.** Существуют также иные альтернативные факторы, которые вызывают **потенциалзависимый блок поры** путем воздействия на инактивационные домены воротного механизма $Na_V$- и $K_V$-каналов. Это такие низкомолекулярные структуры, как двухвалентные ионы $Mg^{2+}$ либо полиамины спермин ($SPM^{4+}$) и спермидин ($SPD^{3+}$), обладающие еще более значительными положительными зарядами. Особого внимания заслуживает **блокада NMDA-рецепторов** внеклеточным $Mg^{2+}$, а также **блокада калиевых каналов $K_{ir}$-типа** внутриклеточным $SPM^{4+}$. Поступая в пору с внешней либо с внутренней стороны мембраны, эти блокаторы продвигаются до тех пор, пока не застрянут в узком участке селективного фильтра, перекрывая пору для других ионов. При этом блокада тем прочнее, чем больше электродвижущая сила (см. выше), которая действует на $Na^+$ и $K^+$ (**рис. 4.11**).

**Потенциалзависимый блок поры.** Потенциалзависимость блока каналов ионами $Mg^{2+}$ и спермином можно объяснить исходя из того, что мембранный потенциал соответствует равновесному потенциалу для проникающих ионов (рис. 4.11). При равновесном потенциале в физиологических условиях (0 мВ для неселективного NMDA-рецептора и –90 мВ для селективного $K_{ir}$-канала) блок отсутствует, а при сдвиге мембранного потенциала менее чем на 10 мВ к более отрицательным значениям (для NMDA-рецептора) или к более положительным (для $K_{ir}$-канала) развивается блок (рис. 4.11). Статистическая вероятность блокады одиночного канала при равновесном потенциале равна 0; при сдвиге потенциала примерно на 10 мВ к отрицательным либо положительным значениям вероятность смещается к 1; при промежуточных значениях потенциала вероятность колеблется

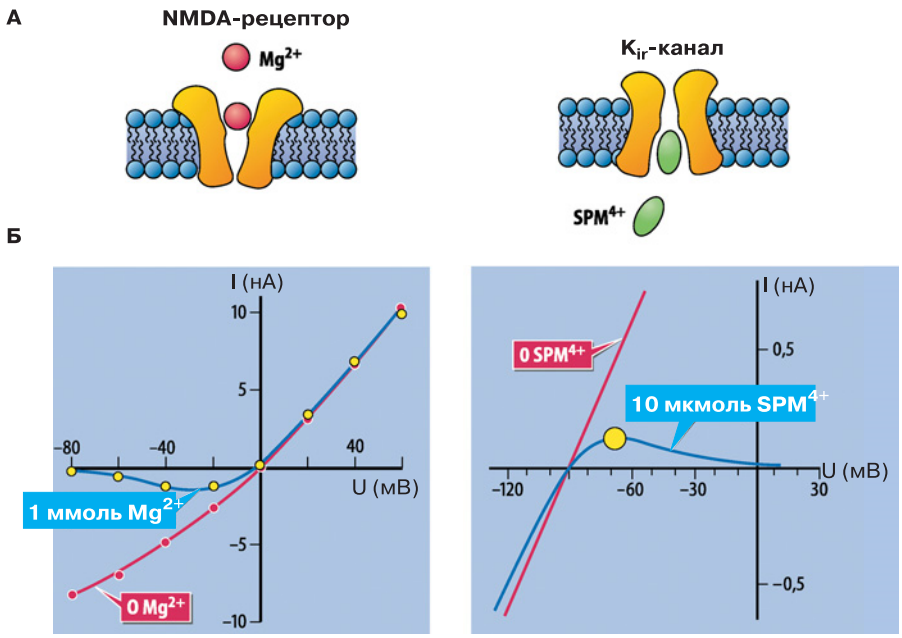



**Рис. 4.11. Блок NMDA-рецепторов и $K_{ir}$-каналов. А.** Схема внеклеточного блокирования NMDA-рецепторов ионами $Mg^{2+}$ и внутриклеточного блока $K_{ir}$-каналов поликатионом спермином (SPM). **Б.** Вольт-амперные характеристики (I—U) для NMDA-рецептора и $K_{ir}$-канала линейны в отсутствие блокаторов (0 $Mg^{2+}$ или 0 $SPM^{4+}$). При добавлении блокаторов вольт-амперные характеристики обоих каналов смещаются относительно линии равновесного потенциала, однако смещение происходит противоположным образом для NMDA-рецептора ($U < 0$ мВ) и для $K_{ir}$-канала ($U > -90$ мВ). Для $K_{ir}$-канала максимальное значение тока (отмечено кружком) достигает порогового уровня генерации ПД (разд. 4.2)

между 0 и 1, так что кривая соотношения ток—потенциал имеет форму «горба» или «крюка». Еще одним следствием зависимости влияния блокаторов от электродвижущей силы (а не только от абсолютного значения мембранного потенциала!) является сдвиг вольт-амперной характеристики при изменении равновесного потенциала. Отсюда следует, что при повышенной внеклеточной концентрации $K^+$ (гиперкалиемии), сопровождаемой смещением блокирующего эффекта спермина ($SPM^{4+}$) вправо, $K_{ir}$-каналы останутся открытыми при нормальных значениях мембранного потенциала, при которых они обычно заблокированы.

### Кратко

**Потенциалуправляемый воротный механизм ионных каналов**

Для открывания канала (активации) необходима энергия. При потенциалуправляемом *воротном механизме* (gating) энергия поступает в результате сдвига мембранного потенциала, запускающего **каскад** молекулярных процессов. В итоге находящийся внутри канала **сенсор потенциала** (сегмент S4) получает электрическую энергию. Этот сенсор несет положительный заряд, поэтому при деполяризации он перемещается кнаружи, а при реполяризации — кнутри (перемещение S4). В процессе **перемещения S4** изменяется конформация окружающих трансмембранных сегментов. Это приводит к **расширению поры** в селективном фильтре и тем самым к открыванию канала.

Канал, открывшийся в результате деполяризации, может при **реполяризации** мембраны снова закрыться — происходит его деактивация. Закрывание канала при деполяризованной мембране носит название **инактивации.** Это явление обусловлено перекрытием поры цитоплазматическим инактивационным доменом.

**Управление воротным механизмом при посредстве различных сигналов**

Катионные каналы определенного типа могут открываться под воздействием различных стимулов, например внутриклеточных факторов (вторичных посредников, АТФ, изменений pH или концентрации $Ca^{2+}$), ассоциированных белков, механического натяжения мембраны, повышения или снижения температуры либо закрываться при участии низкомолекулярных блокаторов канальных пор, например $Mg^{2+}$ или спермина.

## 4.4. Анионные каналы

### *Состав и структура*

**!** Потенциалуправляемые анионные каналы (ClC-каналы) состоят из двух элементов (являются димерами) и содержат две поры.

Существуют различные классы анионных каналов. Многие из них клонированы: **ClC-каналы,** составляющие семейства анионных каналов и транспортеров; **CFTR** — эпителиальный анионный канал, дефект в нем является причиной муковисцидоза; **ионотропные рецепторы ГАМК и глицина** (разд. 4.5); **аноктамины** — семейство из десяти генов, кодирующих кальцийактивируемые анионные каналы. Существуют и другие физиологически значимые анионные каналы, гены которых пока еще не удалось идентифицировать (см. Приложение, табл. А3).

**ClC-каналы и ClC-транспортеры.** Эти структуры обнаружены как в возбудимых, так и в невозбудимых клетках (см. Приложение, табл. А3). Четыре из девяти клонированных ClC-белков являются потенциалуправляемыми анионными каналами (ClC-1, ClC-2, ClC-Ka и ClC-Kb); три белка функционируют в качестве транспортеров (ClC-3, ClC-4 и ClC-5); транспортная функция двух других белков (ClC-6 и ClC-7) пока не установлена. ClC-белки могут находиться в **наружной клеточной мембране** или во **внутриклеточных мембранных компартментах.** Они не имеют структурного родства с потенциалуправляемыми катионными каналами. α-Субъединицы ClC-белков характеризуются сложной мембранной топологией и состоят из **18 трансмембранных сегментов**. В молекуле ClC-каналоформера α-сегменты располагаются попарно, т. е. в виде **димеров**, образующих **две поры** в отличие от катионных каналов (**рис. 4.12**). Каждая пора ограничена несколькими асимметричными спиралями, находящимися относительно друг друга под разным углом (рис. 4.12). По аналогии со структурой потенциалуправляемых катионных каналов, ClC-димер может состоять из двух идентичных либо двух различных α-сегментов.

### *Функциональные свойства*

**!** Потенциалуправляемые анионные каналы пропускают через мембрану различные анионы (в том числе хлорид); воротный механизм этих каналов контролируется проникающим анионом.

В отличие от высокоселективных $Na^+$-, $K^+$- и $Ca^{2+}$-каналов, ClC-каналы являются **неселективными анионными каналами** и пропускают широкий спектр разнообразных анионов. Зависимый от потенциала процесс открывания/закрывания ClC-каналов отличается от классического воротного механизма катионных каналов (разд. 4.3). Вместо S4-сегмента в ClC-каналах **наружным сенсором потенциала** служит проникающий в канал анион (рис. 4.12). Благодаря такому механизму проводимость ClC-каналов зависит от внеклеточной и/или внутриклеточной концентрации хлора; таким образом может регулироваться внутриклеточное содержание хлора.

**Структурные основы селективности и проницаемости ClC-каналов.** Селективный фильтр ClC-каналов короче, чем

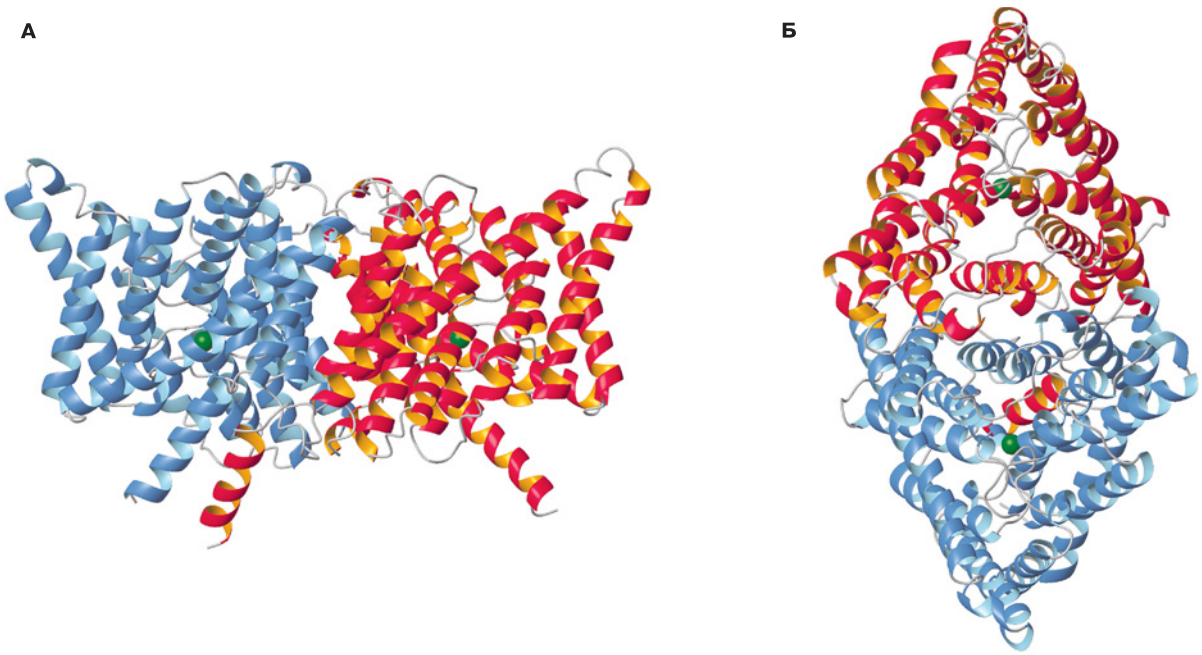



**Рис. 4.12. Строение ClC-канала по данным кристаллографии. А**. Вид спереди. **Б**. Вид сбоку. Представлена схема канала из двух субъединиц, каждая образует одну пору. Селективный фильтр (в нем находится один ион $Cl^-$) образован несколькими асимметричными спиралями

в $K^+$-каналах. Отрицательно заряженные ионы проникают в пору при положительном электростатическом потенциале и теряют гидратную оболочку. Избирательность анионных и катионных каналов по отношению к зарядам противоположного знака зависит от различий в расположении спиралей в структуре поры (рис. 4.12). В ClC-каналах проникающие ионы взаимодействуют с положительно заряженными структурами, а в катионных каналах — с отрицательно заряженными.

## 4.1. *Болезни ионных каналов*

**Причины**. Наследственные заболевания, которые обусловлены мутациями генов, кодирующих строение и функции какого-либо ионного канала, называются болезнями ионных каналов. Выявлено два типа генных изменений.

- **Нонсенс-мутации** («бессмысленные» мутации; лат. *mutatio* — изменение) обусловлены делецией (утратой) нуклеотида в последовательности ДНК. В результате синтез иРНК заканчивается преждевременно, что приводит к временной или окончательной потере функций молекулы каналоформера.
- **Миссенс-мутации** («ошибочные» мутации) вызваны точечной заменой в первичной последовательности ДНК одного нуклеотида на другой, так что вместо «правильной» аминокислоты в первичной полипептидной цепи синтезируется иная. В результате функция белка-каналоформера может быть утеряна, хотя не исключается и неадекватное ее усиление. При этом могут быть нарушены функции открывания канала, его проницаемости или проводимости в связи с дефектами формирования белков, их строения, субклеточной локализации или регулируемости (например, в результате фосфорилирования белка).

**Симптомы и признаки** дефектов ионных каналов зависят от конкретных особенностей **экспрессии генов**. Клинические проявления измененных функций кардиоспецифичной формы натриевых каналов типа $Na_V$ 1.5 отличаются от последствий аналогичных нарушений натриевых каналов $Na_V$ 1.4 скелетных мышц.

При генетическом дефекте функций какого-либо ионного канала обычно нарушается деятельность всего органа (например, при дефекте канала KCNQ1). Однако возможна частичная компенсация, особенно в тех случаях, когда патология соответствующего канала не распространяется на другие органы.

### Коротко

**Анионные каналы**

Существует несколько классов анионных каналов: ClC, CFTR (эпителиальные каналы, с дефектом которых сопряжено заболевание муковисцидозом), $Ca^{2+}$-активируемые хлорные каналы, а также лигандактивируемые анионные каналы ($ГАМК_A$-рецепторы, рецепторы глицина).

**ClC-канал** состоит из димеров, образующих две поры. Они неселективны, т. е. пропускают широкий спектр разнообразных анионов.

В процессе открывания/закрывания каналов (**воротный механизм**) функцию сенсора потенциала выполняет проникающий через канал анион.

## 4.5. Лигандактивируемые ионные каналы

### *Строение ионных каналов возбуждающих рецепторов*

**!** Лигандактивируемые ионные каналы возбуждающих рецепторов (ионотропных рецепторов) состоят из четырех или пяти субъединиц.

Важнейшим способом активации каналов, наряду с изменением мембранного потенциала, является связывание внеклеточного **медиатора (лиганда)** с каналом. Ионные каналы, активируемые таким образом, представляют собой лигандактивируемые каналы, или **ионотропные рецепторы**. Наименование конкретного типа канала образуется от названия активирующих лигандов **(агонистов)**; следовательно, канал, управляемый ацетилхолином (АцХ), известен как ионотропный ацетилхолиновый рецептор. В отличие от потенциалуправляемых каналов лигандактивируемые каналы находятся в основном в **постсинаптических структурах**, поскольку медиаторы способны встретиться с ними только там.

Существует множество генов, кодирующих ионотропные рецепторы. На основании аминокислотных последовательностей и структуры белков ионотропные рецепторы можно разделить на классы, семейства и подсемейства. Дальнейшее подразделение в большей мере учитывает физиологические функции каналов, иными словами, тип ионов, проникающих через канал. Так, лигандактивируемые катионные каналы определяются как **каналы возбуждающих рецепторов**, а анионные каналы — как **каналы тормозных рецепторов**.

**Ионные каналы возбуждающих рецепторов.** Важнейшими возбуждающими медиаторами организма млекопитающих считаются глутамат и АцХ; отсюда особое внимание к таким **возбуждающим рецепторам** как **ионотропные глутаматные рецепторы** (iGluR) и ионотропные АцХ-рецепторы (получившие также название **никотиновые ацетилхолиновые рецепторы,** nAchR, благодаря их способности активироваться никотином). В соответствии с их селективными агонистами iGluR подразделяются на **NMDA-рецепторы** (N-метил-D-аспартатные), **AMPA-рецепторы** (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионатные) и **каинатные рецепторы**. Физиологическая роль nAchR особенно значима в периферической нервной системе и скелетной мускулатуре (в нервно-мышечных синапсах, или концевых пластинках), а iGluR — в центральной нервной системе (ЦНС).

**Строение ионных каналов возбуждающих рецепторов.** Что касается мембранной топологии, то каналообразующий белок рецепторов двух типов (iGluR и nAchR) состоит из четырех гидрофобных сегментов, которые, однако, образуют **каналы,** несколько различающиеся по **структуре** (**рис. 4.13**). В случае iGluR три сегмента (M1, M3 и M4) — это трансмембранные домены, а сегмент M2 представляет собой P-петлю на уровне мембраны и участвует в структуре поры аналогично P-доменам калиевых и натриевых каналов. Длинный N-концевой домен белка iGluR находится во внеклеточном пространстве, а короткий C-конец — с цитоплазматической стороны мембраны. В белке nAchR все четыре гидрофобных сегмента, напротив, являются трансмембранными доменами, так что N- и C-концевые домены расположены во внеклеточном пространстве.

Таким особенностям четвертичной структуры того и другого рецептора соответствует стехиометрия их структурных компонентов, а также строение участка связывания с лигандом. Глутаматные рецепторы (iGluR) — это **тетрамеры** (рис. 4.13А), которые в зависимости от их типа состоят из четырех идентичных или четырех различных субъединиц. Так, iGluR NMDA-типа — **гетеротетрамеры** с субъединицами NR1 и NR2, iGluR AMPA-типа — **гомо-** или **гетеротетрамеры** с субъединицами GluR1–4, а каинатные рецепторы — гомо- или гетеротетрамеры с субъединицами GluR5–7 и KA1–2 **(табл. 4.1)**. Все субъединицы iGluR обладают участками связывания глутамата, которые образованы N-концевым доменом и соединительным элементом трансмембранных сегментов M3 и M4.

Напротив, nAch-рецепторы обычно состоят из **пяти различных субъединиц** (являются **пентамерами**) (рис. 4.13Б). При этом nAchR скелетной мышцы представляют собой гетеропентамеры, со-

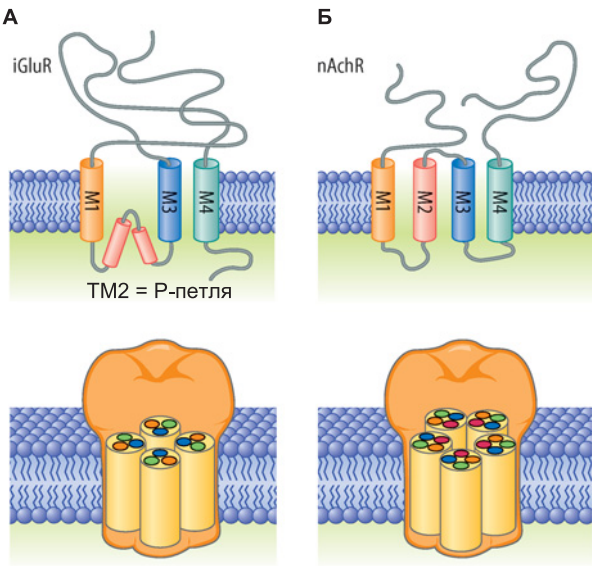



**Рис. 4.13. Строение и топология ионотропных рецепторов глутамата (А) и ацетилхолина (Б).** *Вверху*: топология мембраны. *Внизу*: структура iGluR (**А**) и nAchR (**Б**), построенная на основе профилей гидропатии аминокислотных последовательностей и функциональных свойств каналов

**Таблица 4.1.** Молекулярный состав ионотропных рецепторов

| **Возбуждающие рецепторы** | |
|---|---|
| **Глутаматные рецепторы** | |
| **Типы** | **Субъединицы** |
| AMPA-рецепторы | GluR1–4 |
| NMDA-рецепторы | NR1, NR2A–D, NR3A–B |
| Каинатные рецепторы | GluR5–7, KA1,2 |
| **Ацетилхолиновые рецепторы** | |
| **Типы** | **Субъединицы** |
| nAchR скелетной мышцы | α1, β1, γ (или ε), δ |
| nAchR нейронов | α2–10, β2–4 |
| $5HT_3$-рецептор | α1 |
| Пуриновые рецепторы | |
| P2X | α1–7 |
| **Тормозные рецепторы** | |
| **Типы** | **Субъединицы** |
| $ГАМК_A$ | α1–6<br>β1–3<br>γ1–3<br>δ<br>ε<br>π |
| Глицин | α1–3<br>β |

стоящие из двух $\alpha_1$-субъединиц, а также одной β-, γ- (либо ε-) и δ-субъединицы; nAchR нервной системы — пентамеры из двух или трех α-субъединиц (α2–10) и трех или двух β-субъединиц (β2–4). Согласно современным данным, nAchR каждого типа имеет два **участка связывания с агонистами**, которые чаще всего принадлежат α-субъединице. Пора канала nAchR образована M2-сегментами пяти субъединиц, а также смежными участками белка (рис. 4.13Б).

### *Функциональные свойства ионных каналов возбуждающих рецепторов*

> **!** Ионотропные рецепторы активируются при связывании с внеклеточными лигандами/медиаторами; возбуждающие глутаматные и ацетилхолиновые рецепторы представляют собой неселективные катионные каналы.

**Воротные механизмы.** Несмотря на отмеченные выше различия структуры рецепторных белков, молекулы iGluR- и nAchR-рецепторов близки по своим функциональным свойствам, механизмам переключения состояний и пропускания ионов. Так же как потенциалзависимые каналы при гиперполяризации мембраны, каналы рецепторов **в отсутствие агониста** находятся в **закрытом состоянии** (C-состоянии). При этом они могут активироваться в результате связывания с **агонистом** — глутаматом (для рецепторов NMDA-типа дополнительно требуется связывание с глицином) либо с ацетилхолином. **Взаимодействие агониста с рецептором обеспечивает**, аналогично эффекту смещения спирали S4, **поступление энергии** к белку канала: при связывании с агонистом изменяется конформация участка связывания и его окружения; реорганизуется структура порообразующих сегментов белка; канал открывается (переходит в O-состояние). AMPA-рецепторы и nAchR-рецепторы скелетной мышцы, а также в некоторых нейронных nAchR-рецепторах открываются менее чем на одну миллисекунду, тогда как в других рецепторах, например в NMDA-рецепторе, открытое состояние длится 10 и более миллисекунд. Открытый канал может снова закрыться, причем для этого существует два способа: **деактивация**, когда **агонист диссоциирует от участка связывания**, или же **десенситизация** посредством инактивации (перехода канала в I-состояние), когда сохраняется связь лиганда с рецептором. Деактивация заканчивается в течение миллисекунд, тогда как продолжительность инактивации может быть очень разной — от нескольких миллисекунд (в nAch-рецепторах скелетной мышцы или в AMPA-рецепторах) до нескольких сотен миллисекунд.

**Проницаемость каналов.** Выше уже отмечалось сходство iGlu- и nAch-рецепторов в отношении проницаемости их ионных каналов. В принципе оба канала пропускают мелкие одновалентные катионы, прежде всего $Na^+$ и $K^+$. В физиологических условиях **входящий поток** $Na^+$ больше, чем одновременный выходящий поток $K^+$, что обусловлено более значительной движущей силой (см. выше) и относительно более выраженной **селективностью $Na^+$-каналов**. В результате **активация рецепторов как iGlu-, так и nAch-типа** приводит к **деполяризации постсинаптической мембраны,** т. е. к возбуждению постсинаптической клетки. Некоторые nAch-рецепторы, а также iGlu-рецепторы NMDA-типа способны пропускать не только мелкие одновалентные ионы, но и двухвалентный $Ca^{2+}$, в то время как двухвалентный $Mg^{2+}$ задерживается и остается «подвешенным» к селективному фильтру, тем самым блокируя пору канала (см. далее).

Наряду с iGluR и nAchR существуют и другие возбуждающие рецепторы, однако их функциональная роль менее значима. К ним относятся:

- **ионотропные моноаминовые рецепторы** (рецепторы серотонина, или 5-гидрокситриптамина — 5-HT3-рецепторы), которые по структуре близки к nAchR;
- **ионотропные АТФ-рецепторы** (P2X-рецепторы);

- **рецепторы с протонными** ($H^+$-) **каналами** (ASIC), сходные по структуре с двухсегментными белками-каналоформерами двух рассмотренных выше рецепторов.

### *Структурные и функциональные свойства ионных каналов тормозных рецепторов*

**!** Лигандактивируемые тормозные ионотропные рецепторы представляют собой анионные каналы-пентамеры; их активируют медиаторы ГАМК и глицин.

**Строение.** Важнейшие **тормозные медиаторы** ЦНС — это аминокислоты, а именно **γ-аминомасляная кислота (ГАМК)** и **глицин. $ГАМК_A$-рецепторы** обнаружены прежде всего в коре больших полушарий и мозжечке, а **рецепторы глицина** — преимущественно в стволе мозга и в спинном мозге. С точки зрения их генетического происхождения оба рецептора классифицируются как принадлежащие к суперсемейству nAch-рецепторов, для которых характерны **четырехсегментная топология** и **пентамерная стехиометрия субъединиц**. При этом $ГАМК_A$-рецепторы состоят из двух α (α1–6)- и двух β (β1–3)-субъединиц, а также одной γ-, δ-, ε- или π-субъединицы; что касается рецепторов глицина, то это гетеропентамеры из трех α (α1–4)- и двух β (β1)-субъединиц (табл. 4.1).

**Воротные механизмы.** Для переключения (открывания/закрывания) $ГАМК_A$-рецепторов и рецепторов глицина характерны те же принципы, что и для воротных механизмов каналов nAchR и iGluR. Однако у тех и других каналов различная ионная проницаемость. $ГАМК_A$-рецепторы и рецепторы глицина проявляют высокую селективность в отношении отрицательно заряженных ионов $Cl^-$, следовательно, это **медиаторуправляемые хлорные каналы**. Такая избирательность к анионам определяется, по-видимому, свойствами порообразующего М2-сегмента, который по сравнению с аналогичным элементом катионселективного рецепторного канала имеет меньшее число, а также иное размещение положительно заряженных аминокислотных остатков. **Влияние $ГАМК_A$-рецепторов** и **рецепторов глицина** на мембранный потенциал зависит от внутриклеточной концентрации $Cl^-$. Если равновесный потенциал для $Cl^-$ более отрицателен, чем потенциал покоя, то открываются лигандуправляемые $Cl^-$-каналы, что обеспечивает **гиперполяризацию постсинаптической мембраны** (гиперполяризующее торможение). Если же равновесный потенциал для $Cl^-$ соответствует потенциалу покоя, то при открывании каналов мембранный потенциал не изменяется, однако в результате снижения входного сопротивления возникает тормозный эффект (*шунтирующее торможение*). В итоге в некоторых ситуациях (например, в период раннего постнатального развития или при патологических состояниях) равновесный потенциал для $Cl^-$ может принимать более положительные значения, чем потенциал покоя. В таких условиях активация лигандуправляемых $Cl^-$-каналов приводит к **деполяризации постсинаптической мембраны,** а в особых случаях даже к возбуждению постсинаптической клетки (т. е. к генерации потенциалов действия).

**Фармакология $ГАМК_A$-рецепторов и рецепторов глицина.** $ГАМК_A$-рецепторы — это молекулярные мишени для веществ, применяемых в качестве лекарственных средств, а также широко распространенных как наркотики. К таким веществам относятся бензодиазепины (диазепам, клоназепам — известные анксиолитики) и барбитураты (фенобарбитал), используемые как снотворные и седативные средства.

**Коротко**

**Лигандактивируемые ионные каналы**

Активация рецепторного ионного канала может осуществляться в результате изменения мембранного потенциала или связывания внеклеточного **медиатора (лиганда)**. Ионные каналы, способные активироваться таким образом, называются лигандактивируемыми каналами или **ионотропными рецепторами**.

**Ионные каналы возбуждающих рецепторов**

Важнейшие возбуждающие рецепторы — это **ионотропные рецепторы глутамата** и **ионотропные рецепторы ацетилхолина**. Они состоят из четырех или пяти субъединиц.

При отсутствии агониста каналы находятся в закрытом состоянии; связывание с агонистом изменяет конформацию участка связывания и его окружения, что приводит к **открыванию канала**.

**Ионные каналы тормозных рецепторов**

Важнейшие **тормозные медиаторы** центральной нервной системы — это γ-аминомасляная кислота (ГАМК) и **глицин**; соответствующие рецепторные каналы — **$ГАМК_A$-рецепторы** и **рецепторы глицина**. Их молекулы образованы пятью субъединицами.

## 4.6. Мембранный потенциал покоя и потенциалы действия

### *Диффузионный потенциал — трансмембранная разность потенциалов*

**!** Мембранные потенциалы обусловлены избирательной проницаемостью биологических мембран и неравномерным распределением ионов между внутри- и внеклеточной средой.

Между содержимым живой клетки и внешней средой существует градиент электрического напряжения, так называемый мембранный потенциал. Основу трансмембранной разности потенциалов составляет диффузионный потенциал.

**Происхождение диффузионного потенциала.** Диффузионный потенциал возникает при следующих условиях:

- при неравномерном распределении по обе стороны мембраны ионов некоторого определенного типа (**градиент концентрации**);
- при избирательной проницаемости мембраны для этих ионов.

Причину возникновения диффузионного потенциала объясняют на основе следующей модели клетки. Внутри клетки концентрация ионов $K^+$ выше, чем снаружи, причем мембрана пропускает в клетку только $K^+$ (**рис. 4.14**). Исходно разность потенциалов отсутствует, поскольку по обе стороны мембраны количество положительных и отрицательных ионов одинаково (**электрическая нейтральность**). Вначале единственной движущей силой для потока ионов через избирательно проницаемую мембрану служит градиент концентрации, вследствие которого из клетки выходит больше $K^+$, чем в обратном направлении (разд. 3.3). Поскольку мембрана пропускает только $K^+$, вместо каждого выходящего иона $K^+$ в клетке остается анион. В результате по обе стороны мембраны возникает разница зарядов, т. е. создается **трансмембранная разность потенциалов,** или **электрическое напряжение** между внутри- и внеклеточной средой. Это напряжение становится движущей силой для ионов, которая противостоит диффузии, вызванной градиентом их концентрации. Процесс достигает равновесия, когда **электрическая** и **химическая движущие силы** (разд. 4.1) уравниваются. После установления равновесия из клетки в единицу времени выходит такое же количество $K^+$, которое проникает в нее. Величина возникшего трансмембранного потенциала остается постоянной до тех пор, пока не изменится концентрация ионов и через мембрану не пойдет ионный ток.

**Уравнение Нернста.** Для описания диффузионного потенциала используется уравнение Нернста:

$$\Delta V = -RT/zF \cdot \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o} = RT/zF \cdot \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

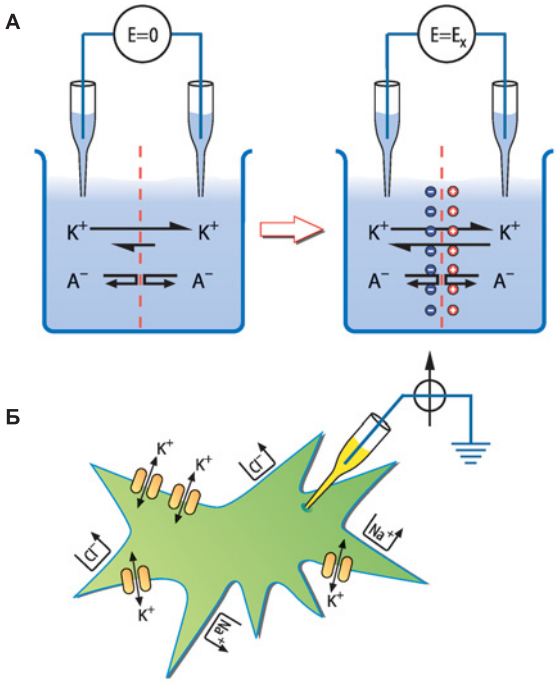
Значение потенциала зависит от концентрации ионов по обе стороны мембраны, от абсолютной температуры ($T$), а также от постоянных $R$ и $F$.

Диффузионный потенциал подчиняется элементарным физическим законам и его легко воспроизвести в эксперименте, например поместив избирательно проницаемую искусственную мембрану между двумя отделениями сосуда, содержащими растворы с разной концентрацией иона (рис. 4.14А).

Уравнение Нернста корректно описывает мембранный потенциал только в тех случаях, когда мембрана пропускает исключительно ионы одного вида, что бывает крайне редко. Поэтому обычно уравнение позволяет рассчитать лишь приблизительное значение мембранного потенциала.

**Уравнение Гольдмана.** Когда мембрана пропускает потоки ионов нескольких видов, мембранный потенциал можно вычислить на основе уравнения Гольдмана–Ходжкина–Катца (Goldman–Hodgkin–Katz, GHK):

$$E_{rev} = RT/F \cdot \ln \frac{P_{Na}[Na]_0 + P_K[K]_0 + P_{Cl}[Cl]_i}{P_{Na}[Na]_i + P_K[K]_i + P_{Cl}[Cl]_0}.$$




| Ион | Внутриклеточно | Внеклеточно |
|---|---|---|
| $Na^+$ | 12 ммоль | 145 ммоль |
| $K^+$ | 155 ммоль | 4 ммоль |
| $Ca^{2+}$ | $10^{-8}$–$10^{-7}$ ммоль | 2 ммоль |
| $Cl^-$ | 4 ммоль | 120 ммоль |
| $HCO_3^-$ | 8 ммоль | 27 ммоль |
| $A^-$(макромолекулярные анионы) | 155 ммоль | 5 ммоль |

**Рис. 4.14. Диффузионный потенциал.** Генерация диффузионного потенциала на синтетической мембране, проницаемой к $K^+$ (**А**), и на модели клетки (**Б**). **А.** В двух компартментах, разделенных проницаемой к $K^+$ мембраной, образуются растворы с различной концентрацией хлорида калия. Вначале между компартментами отсутствует разность потенциалов. Затем по мере перехода $K^+$ в соответствии с градиентом концентрации из одного компартмента в другой создается электрическое напряжение. Поскольку через мембрану могут проходить только положительные заряды, но не отрицательные, возникает разность потенциалов. Во всех клетках человека внутриклеточная концентрация $K^+$, $Na^+$ и $Cl^-$ отличается от внеклеточной. **Б.** В таблице (см. вставку) приведены в качестве примера вне- и внутриклеточные концентрации ионов в возбудимой клетке — волокне скелетной мышцы человека. В то время как значения внутриклеточной концентрации катионов в большинстве клеток относительно близки, данные по внеклеточной концентрации хлорида в различных типах клеток существенно расходятся

Это уравнение позволяет рассчитать мембранный потенциал в случае проницаемости к нескольким различным ионам, например $Na^+$, $K^+$, и $Cl^-$.

При равновесном потенциале сумма всех ионных токов равна нулю. При этом равновесное значение трансмембранной разности потенциалов зависит от токов всех проникающих ионов. В свою очередь, амплитуды ионных токов определяются мембранным потенциалом и концентрациями ионов (см. потенциалзависимый блок поры), поэтому рассчитать их можно только приблизительно. Согласно уравнению Гольдмана–Ходжкина–Катца ионный ток представляет собой функцию концентраций ионов и проницаемости мембраны ($P$). По закону Фика, проницаемость рассчитывается как отношение коэффициента диффузии ($D$) к толщине мембраны ($d$): $P = \frac{D}{d}$.

## Мембранный потенциал покоя

**!** Во многих клетках потенциал покоя соответствует диффузионному потенциалу для $K^+$. В состоянии покоя $K^+$-проводимость клеточной мембраны преимущественно обеспечивают потенциалнезависимые $K_{ir}$-каналы внутреннего выпрямления (их также называют выпрямляющими входными $K^+$-каналами, *inward rectifiers*), которые пропускают входящие, но невыходящие $K^+$-токи, способствуя стабилизации мембранного потенциала на уровне покоя; кроме того, участвуют двупоровые $K^+$-каналы (с 2P-доменами).

Почти во всех возбудимых клетках организма млекопитающих **мембранный потенциал покоя** примерно равен **диффузионному потенциалу,** иными словами, **калиевому равновесному потенциалу** ($E_K$) (**рис. 4.15**); приблизительные значения потенциала покоя составляют (со знаком «минус»): 70 мВ для нейронов, 90 мВ для клеток нейроглии; 90 мВ для клеток скелетных мышц и миокарда. Как известно, условием возникновения диффузионного потенциала в клетке является наличие **открытых**, т. е. **проницаемых**, **$K^+$-каналов**. Если мембранный потенциал более отрицателен, чем –70 мВ, в открытом состоянии могут находиться лишь немногие типы $K^+$-каналов. Сюда относятся потенциалнезависимые **$K^+$-каналы аномального выпрямления** (или **внутреннего выпрямления**, т. е. **$K_{ir}$-каналы,** *inward rectifiers*) и **двупоровые $K^+$-каналы** (с 2P-доменами), а также потенциалуправляемые $K^+$-каналы KCNQ-типа (KCNQ4), которые первыми полностью деактивируются при мембранном потенциале, значительно более отрицательном, чем –100 мВ.

Все остальные потенциалуправляемые $K^+$-каналы (особенно $K_V$-каналы) закрыты при классическом уровне мембранного потенциала покоя и, следовательно, не участвуют в его формировании. Каким именно типом $K^+$-канала обеспечивается потенциал покоя, зависит от функциональных свойств клетки (от ее принадлежности к определенному типу ткани). Так, $K_{ir}$-каналы присутствуют в клетках миокарда, скелетных мышц, многих эпителиальных тканей, нейроглии и в некоторых центральных нейронах, в то время как двупоровые $K^+$-каналы (с 2P-доменами), часто называемые «фоновыми каналами», определяют потенциал покоя большинства центральных ЦНС.

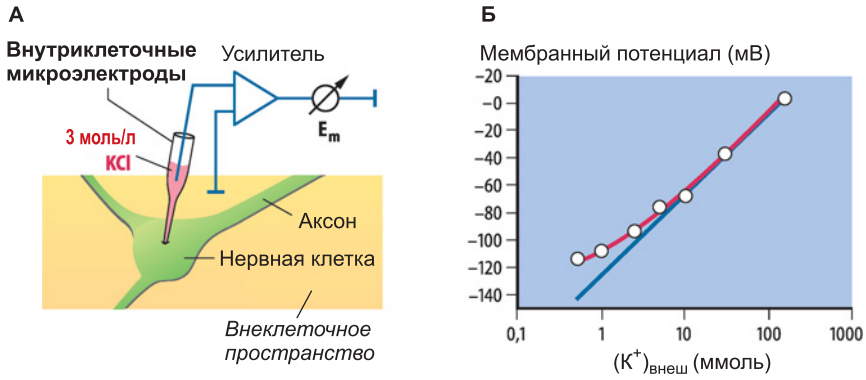



**Рис. 4.15. Внутриклеточная регистрация потенциала покоя. А.** С помощью стеклянного микроэлектрода с тонким кончиком (минимально повреждающим мембрану при ее проколе) можно измерить разность потенциалов между внутренней и наружной средой клетки. В клетках млекопитающих внутреннее содержимое клетки в покое имеет отрицательный заряд по отношению к наружной поверхности. **Б.** Зависимость разности потенциалов в клетках миокарда от внеклеточной концентрации $K^+$. *Синяя линия* построена по значениям, полученным из уравнения Нернста, *красная* — из уравнения Гольдмана–Ходжкина–Катца, исходя из того, что $Na^+$-проницаемость составляет только 1% от $K^+$-проницаемости ($P_{Na}/P_K$ = 0,01). Мембранный потенциал покоя зависит прежде всего от градиента проникающих через мембрану ионов $K^+$, однако при этом сохраняется некоторый уровень $Na^+$-проводимости, который играет роль в случае низкой внеклеточной концентрации $K^+$

Если мембранный потенциал покоя достигает значений, более положительных, чем –60 мВ (например, при повышении $Na^+$-проводимости), то открываются потенциалуправляемые $K_V$-каналы, которые выпускают из клетки ионы $K^+$, поддерживая мембранный потенциал на уровне –60 мВ.

### *Потенциал действия*

**!** После того как мембранный потенциал превысит пороговое значение, в возбудимой клетке генерируется потенциал действия (ПД); $Na_V$-каналы обеспечивают деполяризацию мембраны, а $K_V$-каналы (которым свойственна более медленная скорость открывания) — реполяризацию.

**Потенциал действия** — это кратковременный сдвиг мембранного потенциала в положительном направлении, вызванный стимулом, который деполяризовал клетку выше уровня **порогового потенциала**. Стереотипный временной ход событий, составляющих ПД, можно представить в виде нескольких фаз (**рис. 4.16**):

- **инициация** (преодоление уровня порогового потенциала);
- **деполяризация** (фаза нарастания ПД — вплоть до *овершута*, т. е. реверсии полярности);
- **реполяризация**;
- **следовая гиперполяризация**.

Быстрые изменения мембранного потенциала обусловлены сдвигами проницаемости мембраны для ионов $Na^+$ и $K^+$ в определенной временной последовательности (**рис. 4.17**). В некоторых клетках, например в кардиомиоцитах, в развитии ПД также участвуют потенциалзависимые $Ca^{2+}$-каналы.

**Деполяризация.** Чтобы возник ПД, стимул должен деполяризовать мембрану до **порогового уровня** (иными словами, **порога возбуждения** — **фаза инициации**, рис. 4.17). Это означает, что входящий в клетку поток катионов ($Na^+$, $Ca^{2+}$), вызванный стимулом, более значителен, чем выходящий поток $K^+$, который характерен для потенциала покоя и противодействует деполяризации. Если деполяризация преодолеет пороговый уровень, начинается **восходящая фаза потенциала действия**, обусловленная активацией $Na_V$-каналов. Поскольку воротный механизм активируется потенциалом, ионные каналы при величине мембранного потенциала положительнее значения –60 мВ начинают переходить в открытое состояние (рис. 4.17). Входящие через них ионы $Na^+$ обеспечивают нарастание деполяризации, которое благодаря **положительной обратной связи** приводит к дальнейшей активации $Na_V$-каналов. В результате такого быстрого «взрывного» потока $Na^+$ мембрана деполяризуется до уровня натриевого равновесного потенциала ($E_{Na}$, ~ +60 мВ). На вершине ПД трансмембранная разность потенциалов меняет свой знак и достигает значения от 0 до 40 мВ (*овершут*).

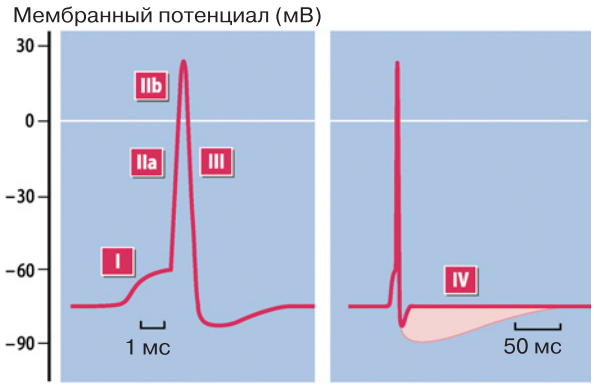



**Рис. 4.16. Фазы потенциала действия.** Временной ход потенциала действия; представлены две разные шкалы времени. Обозначения фаз потенциала действия: I — инициация; IIa, IIb — деполяризация (подъем и овершут); III — реполяризация; IV — следовая гиперполяризация (на рисунке *справа* отмечена *розовым*)

**Распространение потенциалов действия.** Достигнув порога возбуждения, ПД распространяется в соответствии с известной формулировкой по **закону «все или ничего»**. Генерацию ПД обеспечивают два процесса. Во-первых, это потенциалуправляемая активация $Na_V$-каналов с положительной обратной связью между деполяризующим $Na^+$-током и активацией каналов; во-вторых — сильный потенциалуправляемый блок $K_{ir}$-каналов внутриклеточным катионом спермином. Инициирующая деполяризация (стимул) преодолевается явлением «отрицательного импеданса» (рис. 4.11, «сперминовый горб» — спад кривой зависимости ионного тока от потенциала), который способствует ослаблению блока $K_{ir}$-каналов. Поскольку выходящий тормозный $K^+$-ток резко прекращается, результирующий стимул может изменить заряд мембраны, что при соучастии $Na_V$-каналов приводит к быстрой деполяризации клетки.

### 4.2. *Гиперкалиемический периодический паралич*

**Симптомы и признаки.** Основной симптом этого заболевания — приступы **мышечной слабости**, вызванные нарушением функции **натриевых каналов $Na_V$ 1.4 скелетных мышц**. Приступы длятся от нескольких минут до нескольких часов, может преобладать

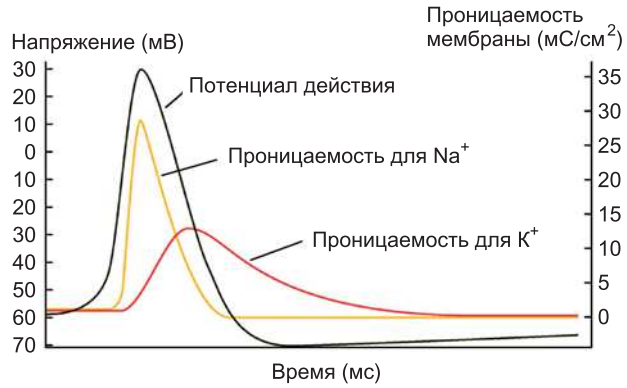



**Рис. 4.17. Потенциал действия.** Показаны сдвиги $Na^+$- и $K^+$-проводимости, составляющие основу фаз ПД

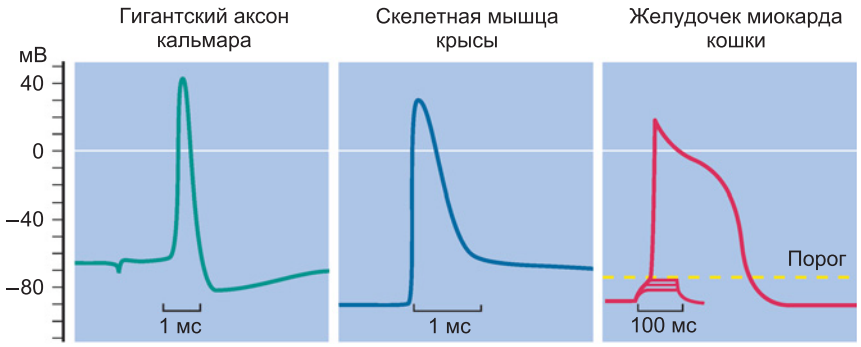



**Рис. 4.18. Потенциалы действия в различных клетках.** Зарегистрированы с помощью внутриклеточных электродов в аксоне кальмара, в волокне скелетной мышцы крысы и в клетке желудочка миокарда кошки

средняя степень мышечной слабости, либо развивается генерализованный вялый паралич.

**Причины.** Мышечная слабость наступает в результате **длительной деполяризации** мышечных волокон, например из-за повышенной концентрации $K^+$ в крови (**рис. 4.18**). Такая продолжительная деполяризация может возникать при нарушении **инактивации потенциалуправляемых натриевых каналов**. В то время как нормальные каналы $Na_V$ 1.4 полностью инактивируются в течение нескольких миллисекунд, при генной мутации каналы открываются вновь. При **«повторных открываниях»** каналов наблюдается **персистирующий натриевый ток** и возникает длительная деполяризация. Это приводит к инактивации еще большего количества Na-каналов и препятствует генерации ПД; следствием является мышечная слабость.

**Реполяризация.** При сильной деполяризации воротный механизм инактивирует $Na_V$-каналы (разд. 4.3) в течение нескольких миллисекунд, прекращая вход $Na^+$ в клетку. Благодаря отсутствию деполяризующего $Na^+$-тока, а также медленному **открыванию $K_V$-каналов** начинается выход $K^+$ из клетки; это соответствует **фазе реполяризации** ПД (рис. 4.16 и 4.17). Во время реполяризации мембранный потенциал снова приближается к уровню $E_K$. Таким образом, ПД завершен и развиваются последующие воротные процессы:

- $K_V$-каналы деактивируются;
- происходит разблокирование калиевых каналов внутреннего выпрямления ($K_{ir}$-каналов), так что они опять способны обеспечивать $K^+$-проводимость, необходимую для формирования мембранного потенциала покоя;
- $Na_V$-каналы возвращаются в активируемое закрытое состояние.

Вследствие перехода $Na_V$-каналов в состояние инактивации ограничивается возможность повторного возбуждения клетки после ПД. В течение **абсолютного рефрактерного периода** (~2 мс после завершения ПД) новое возбуждение невозможно (даже под действием сильного деполяризующего стимула). Затем следует **относительный рефрактерный период**, когда порог возбуждения повышен, а возникающие ПД имеют низкую амплитуду. Таким образом инактивация натриевых каналов выполняет двойную функцию: приостанавливается генерация ПД и, кроме того, мембрана защищена от преждевременного повторного возбуждения.

**Следовая гиперполяризация.** Во многих нейронах, а также в некоторых других возбудимых клетках мембранный потенциал после ПД имеет более отрицательные значения, чем непосредственно перед ПД (рис. 4.16). Такое явление, называемое следовой гиперполяризацией, представляет собой кратковременную **дополнительную $K^+$-проводимость,** ассоциированную с ПД. Этот вид проводимости обеспечивают **кальцийактивируемые калиевые каналы** (SK-, BK-каналы; см. Приложение, табл. A2). Они активируются ионами $Ca^{2+}$, вошедшими в клетку по $Ca_V$-каналам во время ПД, и остаются открытыми до тех пор, пока внутриклеточная концентрация $Ca^{2+}$ не упадет до значения <100 нМ. При дальнейшем снижении внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$, для которого может потребоваться от нескольких десятков миллисекунд до нескольких секунд работы **$Ca^{2+}$-насоса** (!), каналы снова закроются, а мембранный потенциал приблизится к значениям, наблюдавшимся до возникновения ПД.

**Длительность потенциала действия** зависит от количества участвующих ионных каналов, но прежде всего — от свойств их воротного механизма. Благодаря **быстро активируемым $K_V$-каналам** возникают короткие ПД (~1 мс в различных центральных нейронах), тогда как при более **медленной активации** генерируются длительные ПД (~10 мс в клетках скелетных мышц). Если наряду с $Na_V$-каналами деполяризацию поддерживают другие структуры, например $Ca_V$-каналы, или же реполяризацию преимущественно обеспечивают крайне медленно активируемые $K_V$-каналы, ПД может быть еще более продолжительным (~300 мс в клетках миокарда; **рис. 4.19**).

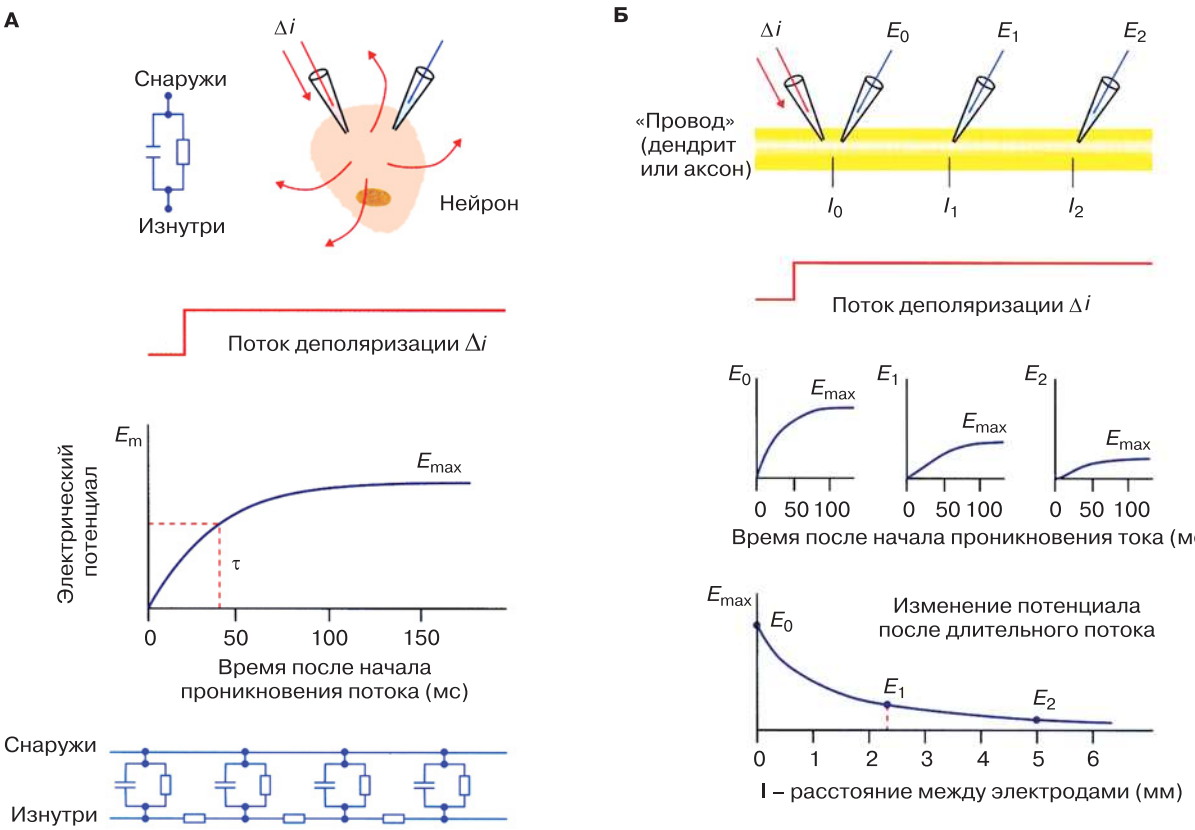



**Рис. 4.19. Изменение заряда пассивных структур клетки. А.** Пассивный характер увеличения заряда сферической клетки. Скачкообразный сдвиг деполяризующего тока сопровождается экспоненциальным сдвигом мембранного потенциала — электротоническим потенциалом (τ — постоянная времени мембраны). **Б.** Пассивный характер увеличения заряда кабельной структуры. При инъекции деполяризующего тока в точке $I_0$ регистрируемое изменение потенциала зависит от места инъекции тока и не является экспоненциальным. В точке пропускания тока заряд нарастает быстрее, чем в сферической структуре с идентичными свойствами емкостных структур мембраны. По мере удаления от точки инъекции тока максимальное изменение потенциала ослабевает

### 4.3. *Синдром удлиненного интервала QT*

Синдром представляет собой одну из форм **сердечной аритмии**. У молодых пациентов нередко возникает потеря сознания (синкопальное состояние); не исключена внезапная смерть.

**Патогенез**. При регистрации ЭКГ наблюдается **удлинение интервала QT, ассоциированное с увеличением длительности ПД** кардиомиоцитов. При генетических формах заболевания идентифицированы пять патологических генных мутаций; продукты экспрессии этих генов участвуют в кодировании ионных каналов (см. Приложение, табл. А2). Два кодируемых домена соответствуют α- и β-субъединицам $K^+$-каналов кардиомиоцитов, **KCNQ1** (или KvLQT1) и **KCNE1** (которая часто обозначается как minK или IsK). Мутация β-субъединицы KCNE1 обусловливает крайне медленную активацию KCNQ1-каналов; это объясняет чрезвычайную продолжительность реполяризации (более 300 мс) в клетках миокарда желудочков. Мутация KCNQ1-каналов приводит прежде всего к **редукции $K^+$-токов**, тогда как мутация KCNE1-влияет в основном на работу воротного механизма. Оба типа каналопатии замедляют реполяризацию и, следовательно, увеличивают продолжительность ПД в миокарде. KCNQ1- и KCNE1-каналы выявлены не только в кардиомиоцитах, но и в сосудистой полоске (*stria vascularis*) улиткового лабиринта (компонент внутреннего уха; разд. 3.4), где они обеспечивают секрецию $K^+$ в эндолимфу. Этот дефект вызывает **нейросенсорную тугоухость**.

### 4.4. *Конгенитальная миотония*

**Симптомы и признаки.** Заболевание характеризуется **тугоподвижностью мышц во время произвольных движений.** Пациент испытывает затруднения, когда он пытается встать, или побежать, или разогнуть пальцы после рукопожатия. Поскольку скованность мышц появляется только при повторных движениях, ограниченность двигательных возможностей пациента рассматривается как относительная.

**Причины.** Тугоподвижность мышц обусловлена генерацией спонтанных ПД в мышечных волокнах после возбуждения, вызванного нервным импульсом. Такая гипервозбудимость обусловлена **снижением хлорной проводимости** вследствие **патологии мышечных хлорных каналов ClC-1.** В отличие от большинства других возбудимых клеток, волокна скелетных мышц обладают выраженной хлорной проводимостью. Хлорные каналы не участвуют непосредственно в формировании потенциала покоя мембраны волокон скелетных мышц, но при определенных условиях стабилизируют его. В трубочках Т-системы (разд. 6.3) во время фазы реполяризации при ритмических сериях ПД повышается внеклеточная концентрация $K^+$, поскольку не все количество $K^+$, высвобождаемого из клеток, может полностью выходить из узкого просвета трубочек. В результате мембрана Т-трубочек деполяризуется. В здоровой мышце при деполяризации Т-трубочек потенциал сарколеммы не изменяется, так как гипервозбудимость подавлена вследствие высокой хлорной проводимости мышечной мембраны. При конгенитальной миотонии такая проводимость отсутствует, и когда в Т-трубочках возрастает концентрация $K^+$, деполяризуется также часть плазматической мембраны. В итоге возникает **следовая деполяризация**, способная при соответствующей амплитуде вызвать ПД.

### Коротко

**Мембранный потенциал покоя**

Для возникновения диффузионного потенциала требуется **градиент концентрации**, а также **избирательная проницаемость мембраны**.

**Мембранный потенциал покоя** соответствует **диффузионному потенциалу для $K^+$;** в возбудимых клетках он составляет от –70 до –90 мВ. Необходимую для создания потенциала покоя калиевую проводимость обеспечивают **$K^+$-каналы** внутреннего **выпрямления ($K_{ir}$-каналы)** и **двупоровые $K^+$-каналы.**

**Потенциал действия**

Потенциал действия — это кратковременный сдвиг мембранного потенциала, достигающий амплитуды примерно +40 мВ; его можно подразделить на следующие фазы.

- **Инициация**: блокада $K_{ir}$-каналов входящим деполяризующим потоком катионов, который индуцирован стимулом (**сперминовая блокада**).
- **Деполяризация (нарастание** амплитуды и **овершут)**: активация потенциалуправляемых $Na_V$-каналов и вход в клетку ионов $Na^+$.
- **Реполяризация**: инактивация $Na_V$-каналов и активация $K_V$-каналов; вход $K^+$. Реполяризация обеспечивает разблокирование $K_{ir}$-каналов, а также возврат $Na_V$-каналов в активируемое состояние.
- **Следовая гиперполяризация** (в нейронах ЦНС): кратковременная активация $Ca^{2+}$-управляемых $K^+$-каналов.

## 4.7. Распространение электрических сигналов в мембране нейронов

У многих нейронов удалены друг от друга входные синапсы, которые опосредуют их активацию, и выходные синапсы, направляющие сигналы к клеткам-мишеням. Максимальная длина дендрита может доходить до нескольких миллиметров, максимальная длина аксона — до 2 м. Отсюда возникает вопрос: как электрические сигналы нервных клеток способны преодолевать такие большие расстояния?

### *Простой случай: сферическая невозбудимая клетка*

**!** Дендриты и аксоны можно представить как «биологический кабель» из большого числа параллельно соединенных электрических элементов (емкостных и резистивных).

Наиболее простой пример распространения электрического сигнала — это его распространение по сферической невозбудимой клетке (рис. 4.19). Инъекция прямоугольного импульса постоянного тока сопровождается экспоненциальным нарастанием электрического заряда клеточной мембраны, а выключение тока, наоборот, экспоненциальным уменьшением заряда.

**Количественный анализ.** Если представить себе, что в некоторый момент времени заряд одинаков во всех участках мембраны (мембрана изопотенциальна), то несложно провести количественный анализ изменений электрического потенциала. Клеточная мембрана состоит из конденсатора (емкости) и резистора (сопротивления) (рис. 4.19), причем емкость соответствует липидному бислою, а сопротивление — проницаемым трансмембранным каналам (например, двупоровым, иными словами, 2P-доменным $K^+$-каналам). Мембранный потенциал E изменяется экспоненциально как функция времени $t$, т. е. $E(t) = E_{max}(1 - e^{-t/\tau})$ (емкость заряжается) либо $E(t) = E_{max}e^{-t/\tau}$ (емкость разряжается); $E_{max}$ — максимальное изменение напряжения, $\tau$ — постоянная времени мембраны.

**Постоянная времени мембраны** — это время нарастания мембранного потенциала до уровня 1–1/e = 63% (e = число Эйлера) от своего конечного (максимального) значения (в фазу нарастания заряда) или его падения до уровня 1/e = 37% (в фазу уменьшения заряда; рис. 4.19A, *внизу*).

**В простом случае** (в сферической клетке) постоянная времени мембраны представлена как $\tau = R_m \cdot C_m$, где $R_m$ — сопротивление мембраны, $C_m$ — емкость мембраны. Часто обе переменные нормализованы на единицу площади поверхности мембраны. Тогда речь идет о специфическом сопротивлении мембраны (Ом · см$^2$) и специфической емкости мембраны (мкФ/см$^2$).

### *Более сложный случай: цилиндрическая невозбудимая структура (кабель)*

**!** Проведение потенциалов действия по немиелинизированным аксонам — это непрерывный процесс.

Более сложен случай, когда электрический ток входит через мембрану цилиндрического отростка — дендрита или аксона («кабельная модель»). Здесь при таких же свойствах мембраны, что и в сферической клетке, временной ход изменения мембранного потенциала отличается: он существенно зависит от места пропускания тока и не описывается экспонентой. По сравнению с электрическими характеристиками сферической клетки (см. выше) наблюдаются следующие особенности.

- Непосредственно в месте инъекции тока (источник тока) мембранный потенциал нарастает быстрее, чем в сферической клетке.
- По мере удаления от источника тока электрический потенциал нарастает медленнее (кривая становится более плоской) и начинается с некоторым отставанием от момента инъекции тока.
- По мере удаления от источника тока максимальная амплитуда тока постепенно снижается. В отличие от процессов в электрическом кабеле (например, в изолированном медном проводе) в биологическом кабеле проведение сигнала происходит с некоторым отставанием по времени, а также с потерей амплитуды.

**Количественный анализ.** Количественный анализ изменений мембранного потенциала кабельной структуры существенно сложнее. Кабель рассматривается как цепь конденсаторов и резисторов — элементов, моделирующих двойной липидный слой и проницаемые каналы соответственно, которые соединены друг с другом через резисторы (моделирующие цитоплазму) (рис. 4.19). В такой **пассивной системе** между максимальной амплитудой сдвига потенциала ($E_{max}$) и местом пропускания тока ($x$) существует следующая взаимосвязь: $E_{max}(x) = E_{max}(0)e^{-x/\tau}$. **Постоянная длины мембраны** ($\lambda$) — это свойство кабеля; она соответствует расстоянию, на котором $E_{max}$ снижается до 37% (на 1/e) от амплитуды потенциала в месте инъекции тока. Величина постоянной длины мембраны позволяет судить о радиусе распространения электрического сигнала в биологическом кабеле (рис. 4.19Б, *внизу*); процесс электротонический.

■■■ Постоянная (константа) длины рассчитывается по формуле: $\lambda = \sqrt{(aR_m/2R_i)}$, где $a$ — радиус кабеля, $R_i$ — внутриклеточное сопротивление. Точнее, $R_i$ — это удельное внутриклеточное сопротивление, формула которого учитывает длину и площадь поперечного сечения кабеля (Ом · см, или Ом · мм$^2$/м). Отсюда два важных вывода.

При постоянном значении $R_m$ и $R_i$ константа длины $\lambda$ пропорциональна корню квадратному из радиуса кабеля ($\sqrt{a}$); т. е., чем больше радиус, тем больше постоянная длины кабеля, и, следовательно, зона действия электрического сигнала. При постоянном значении радиуса ($a$) константа длины $\lambda$ пропорциональна корню квадратному из отношения $R_m/R_i$. Таким образом, чем больше сопротивление мембраны по отношению к внутриклеточному сопротивлению, тем (опять же) больше зона действия электрического сигнала. Две основные характеристики биологического кабеля — постоянная времени мембраны и постоянная длины — определяют скорость пассивного проведения, которая рассчитывается как $\approx 2\lambda/\tau$. Поскольку постоянная длины $\lambda$ пропорциональна корню квадратному из радиуса кабеля ($\sqrt{a}$), скорость пассивного проведения тоже должна быть пропорциональна $\sqrt{a}$. Чем больше радиус биологического кабеля, тем выше скорость пассивного проведения. Для кабельных характеристик дендритов приняты следующие приблизительные значения: постоянная времени мембраны $\tau \approx$ 10 мс, постоянная длины мембраны $\lambda \approx 1$ мм, скорость пассивного проведения $2\lambda/\tau \approx 0{,}2$ м/с (см. выше).

Кабельные свойства дендритов играют важную роль в процессе интеграции сигналов. Во многих случаях постоянная времени мембраны может обеспечить уменьшение длительности возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП), а также укорочение временно́го окна для суммации синаптических потенциалов (гл. 5). От константы длины мембраны дендрита зависит степень демпфирования ВПСП при его распространении по дендриту к соме нейрона. Поскольку ВПСП имеет транзиторный характер, эффект его ослабления оказывает более существенное влияние, чем в случае сдвига потенциала, вызванного прямоугольным импульсом тока (см. выше); коэффициент удовлетворяет константе длины $\lambda$. Следовательно, синаптический сигнал, возникший в дистальной части дендрита, имеет фактор ослабления $< 1/e \approx 37\%$.

В отличие от мембраны большинства дендритов мембрана аксонов (а также некоторых дендритов) ведет себя как активная структура, поскольку обладает $N_V$- и $K_V$-каналами. По отношению к аксонам кабельная теория применима только при слабых стимулах; при более интенсивных стимулах, вызывающих ПД, распространение возбуждения определяется свойствами и распределением потенциалуправляемых ионных каналов, а не только кабельными характеристиками волокна.

### *Непрерывное проведение импульсов в немиелинизированных нервных волокнах*

**!** В миелинизированных аксонах проведение ПД осуществляется быстро благодаря тому, что возбуждение «перескакивает» от одного перехвата к следующему практически без декремента («сальтаторное проведение»).

Инициация ПД происходит в структурах нервной клетки, имеющих особенно высокую плотность $Na_V$-каналов — в аксонном холмике или

начальном сегменте аксона. Если аксон немиелинизированный, то ПД распространяется непрерывно (**рис. 4.20**). При этом между возбужденным и соседним невозбужденным участком мембраны возникает ток, который деполяризует невозбужденную область мембраны и, следовательно, активирует находящиеся там $Na_V$-каналы. Развивается сильная деполяризация, которая приводит к распространению возбуждения по всему аксону (рис. 4.20).

При непрерывном проведении ПД **общий профиль трансмембранного тока** складывается из трех компонентов:

- зоны **входящего тока в** центральной части ПД ($Na_V$-каналы);
- зоны **выходящего тока** перед ПД (разрядка емкости мембраны);
- зоны выходящего тока позади ПД ($K_V$-каналы).

Между зонами входящего и выходящего токов образуются локальные **петли тока**, которые проходят через аксоплазму и внеклеточную жидкость.

**Скорость активного непрерывного проведения.** Так же как в случае пассивного проведения, при активном непрерывном проведении скорость пропорциональна корню квадратному из радиуса волокна $\sqrt{a}$. Главная закономерность такова: толстое волокно — быстрое проведение, тонкое волокно — медленное проведение. Особенно толстое нервное волокно — так называемый «гигантский аксон» головоногих моллюсков, его диаметр ~1 мм. В подтверждение отмеченной выше закономерности, он обладает достаточно высокой скоростью проведения (~20 м/с). В организме человека диаметр немиелинизированных аксонов равен ~1 мкм. При этом скорость проведения не превышает ~1 м/с (табл. 4.2).

### *Миелинизация нервных волокон обеспечивает высокую скорость проведения*

> **!** Высокая скорость сальтаторного проведения объясняется высокой плотностью распределения $Na_V$-каналов в мембране перехватов Ранвье, а также особенностями проводимости межперехватных участков (время проведения в которых практически равно нулю).

В миелинизированных нервных волокнах возбуждение распространяется гораздо быстрее, чем в немиелинизированных (рис. 4.20). Такая высокая скорость проведения возможна благодаря сочетанию активной и пассивной формы проведения. В отличие от немиелинизированного аксона, где активные процессы (активация $Na_V$-каналов) и пассивные (зарядка емкости мембраны) происходят одновременно, в миелинизированных волокнах они отделены друг от друга как во времени, так и в пространстве. Активные процессы ограничиваются **перехватами Ранвье**. Пассивные механизмы, напротив, сосредоточены в **межперехватных сегментах**, формирующихся в процессе миелинизации аксона.

**Различия между перехватами Ранвье и межперехватными сегментами.** Электрические свойства **межперехватного участка** и **перехвата** принципиально различаются. Это обусловлено особенностями распределения потенциалуправляемых ионных каналов. $Na_V$-каналы концентрируются

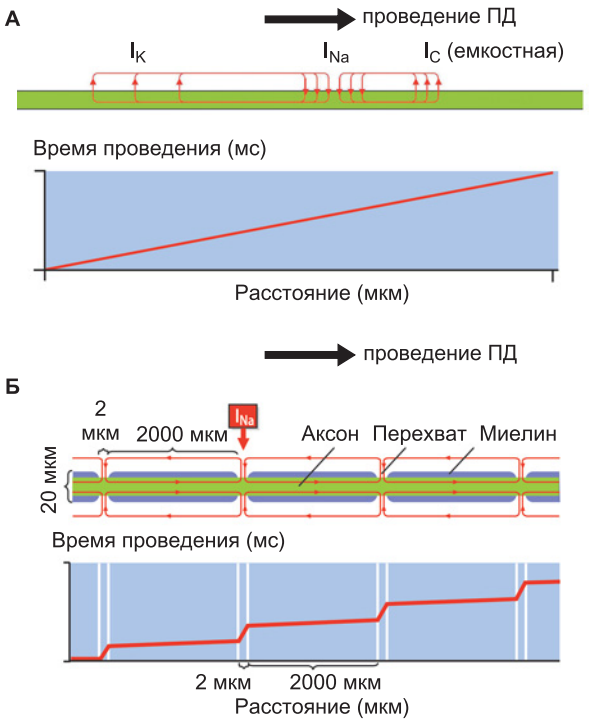



**Рис. 4.20. Непрерывное и сальтаторное (скачкообразное) проведение потенциала действия (ПД) в аксонах. А.** Непрерывно распространяющийся ПД в гигантском (немиелинизированном) аксоне кальмара. В участке возбуждения мембраны возникают локальные петли тока, которые деполяризуют непосредственно прилегающую область мембраны. График (*внизу*) характеризует время «поступления» ПД как функцию расстояния от места пропускания тока. **Б.** Скачкообразное проведение ПД в миелинизированном аксоне. Поскольку межперехватный сегмент имеет низкую емкость и высокое сопротивление, петли тока достигают следующего перехвата Ранвье. График (*внизу*) демонстрирует соотношение между временем поступления ПД и расстоянием от места инъекции тока, вызвавшего ПД. Хотя межперехватный участок аксона в ~1000 раз длиннее, чем сам перехват, проведение ПД замедляется аналогичным образом в обоих сегментах. На рисунке график распространения ПД разделен на отдельные последовательные части, чтобы охватить более значительное расстояние; на самом деле как в эксперименте, так и в реальной ситуации ПД перемещается между перехватами и межперехватными сегментами не скачкообразно, а плавно

в мембране перехватов (более тысячи на 1 мкм$^{-2}$), но практически отсутствуют в **околоперехватных** и **межперехватных сегментах.** Там сосредоточены $K_V$-каналы, которые почти лишены перехватов. Вследствие недостаточного числа $K_V$-каналов в перехвате Ранвье ПД возникают только во время инактивации $Na_V$-каналов (разд. 4.3 и 4.6) и потенциалнеуправляемых (каналов утечки) двупоровых $K^+$-каналов с 2-Р доменами.

■■■ Пассивные электрические свойства межперехватного сегмента и перехвата Ранвье существенно различаются.

- В межперехватном участке специфическая емкость примерно в 250 раз меньше, чем в перехвате Ранвье, поскольку внутриклеточное пространство отделено от внеклеточного миелиновой оболочкой. Хотя межперехватные сегменты намного длиннее, чем перехваты, абсолютные значения их емкости близки ($C_{межперехват}$ = 2–4 пФ, $C_{перехват}$ = = 0,6–1 пФ).
- В межперехватном участке специфическое радиальное сопротивление в ~ 8000 раз выше, чем в перехвате. Свойства обоих участков благоприятно влияют на проведение ПД через межперехватный сегмент. В самом деле, поскольку в межперехватном сегменте потеря заряда невелика, к следующему перехвату поступает большой заряд.

**Сальтаторное проведение возбуждения.** Средняя скорость проведения возбуждения в миелинизированных волокнах может составлять в зависимости от типа волокна до 100 м/с. Такая высокая скорость проведения — важное следствие миелинизации. Когда ПД достигает перехвата Ранвье, возникает ток, который распространяется к следующему перехвату, вызывая деполяризацию. Ввиду особых свойств межперехватного сегмента (высокое сопротивление и низкая емкость) деполяризация соседних перехватов осуществляется эффективно и быстро (возбуждение «перескакивает» от перехвата к перехвату). Поэтому проведение возбуждения в миелинизированных аксонах получило название **сальтаторного** (скачкообразного). Общие расчеты показывают, что ~50% времени проведения возбуждения в перехвате Ранвье приходится на активные процессы (повышение положительного заряда мембраны, активация $Na_V$-каналов), тогда как еще 50% относятся к пассивному проведению через межперехватные сегменты (рис. 4.20).

**Классификация нервных волокон.** Нервные волокна классифицируются по наличию миелинизации, диаметру и скорости проведения возбуждения, которая зависит от первых двух факторов. Существуют классификации Эрлангера–Гассера и Ллойда–Ханта (для сенсорных нервов) **(табл. 4.2)**.

Быстрое сальтаторное проведение возбуждения в миелинизированных волокнах эффективно с точки зрения энергозатрат. Согласно приблизительным расчетам, при одной и той же скорости проведения при каждом ПД для толстого немиелинизированного волокна по сравнению с миелинизированным нужна гораздо более значительная площадь поперечного сечения и в несколько тысяч раз больше метаболической энергии.

Как при непрерывном, так и при сальтаторном проведении импульс может распространяться по аксону в обоих направлениях. Какое направление считать физиологическим, зависит исключительно от места генерации ПД. Проведение в физиологическом направлении называется ортодромным, проведение в обратном направлении — антидромным. Антидромное проведение возможно, например, при электрической стимуляции.

**Таблица 4.2.** Классификация нервных волокон

| Тип волокна | Функция | Диаметр (мкм) | Скорость проведения (м/с) |
|---|---|---|---|
| **Классификация по Эрлангеру–Гассеру** | | | |
| Aα | Первичные афференты мышечных веретен; двигательные волокна скелетных мышц | 15 | 100 (70–120) |
| Aβ | Кожные афференты; прикосновение и надавливание | 8 | 50 (30–70) |
| Aγ | Двигательные волокна мышечных веретен | 5 | 20 (15–30) |
| Aδ | Кожные афференты; температура/боль | < 3 | 15 (12–30) |
| B | Симпатические преганглионарные волокна | 3 | 7 (3–15) |
| C | Симпатические постганглионарные волокна | 1 | 1 (0,5–2) |
| **Классификация по Ллойду–Ханту** | | | |
| I | Первичные афференты мышечных веретен, афференты сухожильных органов Гольджи | 13 | 75 (70–120) |
| II | Кожные механорецепторы | 9 | 55 (25–70) |
| III | Мышечные сенсоры глубокого давления | 3 | 11 (10–25) |
| IV | Немиелинизированные ноцицептивные волокна | < 1 | 1 |

### 4.5. *Рассеянный склероз*

**Симптомы и признаки.** Рассеянный склероз — прогрессирующее аутоиммунное заболевание нервной системы, которое может проявляться как расстройство чувствительности (покалывание и онемение рук и ног, болевые синдромы), зрительные нарушения, спастические параличи, усиление тонических мышечных рефлексов на растяжение, нарушения координации движений (атаксия).

**Патогенез.** Происходит демиелинизация аксонов в головном и спинном мозге. Из-за патологических изменений структуры миелиновой оболочки нарушается сальтаторное проведение возбуждения, так что снижаются скорость и эффективность передачи сигналов. Поскольку демиелинизация может происходить в различных отделах головного мозга, симптоматика заболевания разнообразна.

**Коротко**

Отросток нервной клетки можно рассматривать как «биологический кабель» — **электрическая цепь из резистивных и емкостных элементов.** Определяющая роль в интеграции и проведении синаптических потенциалов **от дендритов к соме** принадлежит **постоянной времени** и **постоянной длины мембраны**. Проведение ПД **по аксонам** представляет собой **активный процесс** (активация $Na_V$-каналов).

От точки возникновения ПД распространяется с высокой скоростью вдоль всего аксона нервной клетки к синаптическим окончаниям. В **немиелинизированных волокнах** проведение осуществляется непрерывно (со скоростью ~1 м/с), а в **миелинизированных волокнах** это сальтаторный процесс, скорость которого может достигать 100 м/с.

Высокая скорость сальтаторного проведения обусловлена сосредоточением $Na_V$-каналов в перехватах Ранвье, а также особыми электрическими свойствами межперехватных сегментов.

## 4.8. Ритмическая активность и кодирование информации в нервной системе

### *Возникновение серии потенциалов действия в нервных клетках*

**!** Длительная деполяризация может вызывать в нервных клетках серии ПД. При повышении интенсивности стимула возрастает частота ПД.

**Ритмическая активность и рефрактерный период.** В ответ на кратковременное пропускание стимулирующего тока нервные клетки генерируют одиночный ПД. Что происходит в случае длительной стимуляции, например при поступлении тонических сенсорных потенциалов (разд. 13.3) или суммации ВПСП? Инициация одиночного ПД составляет исключение. Обычно возникают серии импульсов (**рис. 4.21**). Максимальная их частота зависит от абсолютного рефрактерного периода.

**Адаптация.** Что касается частоты ПД, то она существенно зависит от типа нейрона. Например, в пирамидных клетках коры мозга максимальная частота ПД невелика. Кроме того, эти клетки проявляют выраженную адаптацию, т. е. в условиях постоянной стимуляции частота ПД постепенно снижается. Во время длительной стимуляции наблюдаются ритмические серии ПД, причем промежуток между двумя соседними ПД постепенно нарастает (рис. 4.21). Подобное явление объясняется присутствием $Ca^{2+}$-активируемых $K^+$-каналов ($K_{Ca}$) SK-типа (рис. 4.8). Во время серии потенциалов действия SK-каналы все более интенсивно активируются входящим $Ca^{2+}$-током, так что амплитуда медленной следовой гиперполяризации, обусловленной SK-каналами, растет. Наряду с активацией SK-каналов существенную роль в адаптационном процессе играет кумулятивная инактивация $Na_V$-каналов.

**Высокочастотные разряды потенциалов действия.** Для тормозных интернейронов определенного типа, так называемых **быстроразряжающихся**, или **быстрых** (*fast-spiking*) **интерней-**

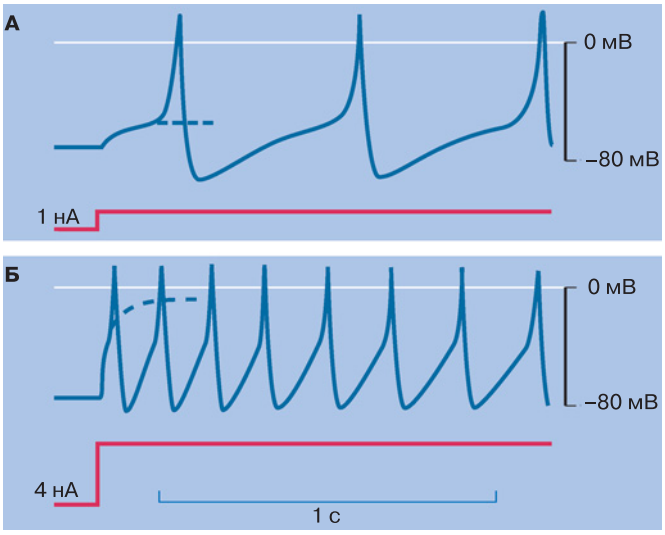



**Рис. 4.21. Ритмические серии потенциалов действия, вызванные длительной стимуляцией. А.** Деполяризующий ток (1 нА) вызывает в нейроне электротонический потенциал. Если амплитуда деполяризации не преодолевает порога генерации ПД (~20 мВ; см. отметку в виде короткой прерывистой линии), она может продолжаться до тех пор, пока не прекратится стимул. При этом генерируются низкочастотные ПД. **Б.** При повышении силы стимулирующего тока до 4 нА амплитуда электротонического потенциала достигает уровня ~0 мВ (короткая прерывистая кривая). В результате возникает высокочастотная серия ПД

**ронов**, которые высвобождают ГАМК в качестве медиатора, характерен очень высокий уровень максимальной частоты ПД. При длительной стимуляции генерируются до нескольких сотен ПД в секунду. Причина этого состоит в экспрессии потенциалактивируемых **$K_V3$-каналов** (рис. 4.8). Они отличаются от других типов $K_V$-каналов высоким порогом активации, слабой инактивацией и быстрой кинетикой активации и деактивации. При таких свойствах нетрудно объяснить склонность $K_V3$-каналов к генерации высокочастотных разрядов: вследствие быстрой активации $K_V3$-каналов возрастает скорость их реполяризации и ПД укорачиваются. Из-за быстрой деактивации следовая гиперполяризация длится недолго. При этом $K_V3$-каналы обеспечивают эффективный восстанавливающий сигнал, благодаря которому $Na_V$-каналы, с одной стороны, выходят из инактивированного состояния, а с другой стороны, сохраняется низкий порог для инициации следующего импульса.

**Спонтанная ритмическая активность.** Некоторые типы нервных клеток (например, мотонейроны или пирамидные клетки коры) в отсутствие входных синаптических сигналов сохраняют стабильный потенциал покоя. Многие нейроны в этой ситуации спонтанно генерируют ПД, например клетки Пуркинье мозжечка и нейроны базальных составляющих ганглиев. Основу спонтанной активности составляют разнообразные молекулярные механизмы.

- Специализированные $Na_V$-каналы после ПД распространяют $Na^+$-ток на соседний участок мембраны, обеспечивая генерацию следующего импульса.
- По окончании ПД инактивирующиеся $K_V$-каналы (например, $K_V4$) сначала восстанавливаются от инактивации, затем снова вступают в фазу инактивации; в итоге возрастает расстояние между двумя соседними ПД.
- Участие каналов, активируемых гиперполяризацией (HCN-каналов).
- Участие $Ca_V$-каналов Т-типа ($Ca_V3$).

Рассматривая участие HCN- и $Ca_V3$-каналов в генерации спонтанной активности нейронов, следует отметить сходство с активностью пейсмекера сердца.

### *Кодирование информации в нервной системе*

**!** В нервной системе сигналы перекодируются из аналоговой формы в цифровую; например, градуальные рецепторные потенциалы преобразуются в ПД, соответствующие принципу «все или ничего». Таким образом, ПД можно рассматривать в качестве единиц цифрового нейронного кода, в котором играют роль как частота, так и время возникновения ПД.

**Потенциал действия как единица цифрового кода.** Передача сигнала в нервной системе заключается в проведении ПД от места их генерации (обычно в начальном сегменте аксона — аксонном холмике) через весь аксон к пресинаптическим элементам выходного синапса. Это означает, что ПД опосредуют весь поток информации между нервными клетками. Учитывая, что ПД подчиняются принципу «все или ничего», их можно рассматривать в качестве элементов цифрового сигнала. В кодировании информации играют роль средняя частота и точное время инициации ПД. Следовательно, здесь имеет место **частотное кодирование** (кодирование скорости передачи информации) и **временно́е кодирование.**

**Частотное кодирование в нервной системе.** Примером может служить регуляция силы сокращения скелетных мышц во время произвольных движений. При низкой частоте разряда α-мотонейронов суперпозиция сократительных реакций подчиненных им двигательных единиц незначительна (разд. 6.4) и вся мышца сокращается слабо. Высокая частота разряда α-мотонейронов обеспечивает выраженную суммацию сократительных реакций двигательных единиц, вплоть до развития тетануса. Следовательно, сила мышечного сокращения регулируется путем частотного кодирования.

**Временно́е кодирование в нервной системе.** Примером служит детекция источников звука слуховой системой (**направленный слух**; разд. 16.6). Нейроны верхней оливы ствола мозга способны сравнивать время возникновения ПД в ипсилатеральных и в контралатеральных входах с точностью до микросекунд. Таким образом, локализация направления, по которому поступает звук, основана на механизме **временно́го** кодирования. По-видимому, частотное и временно́е кодирование осуществляются в коре мозга млекопитающих параллельно.

**Преобразование аналоговых сигналов в цифровые.** В процессе передачи информации в нервной системе аналоговые (градуальные) сигналы должны перекодироваться в цифровую форму (соответствующую принципу «все или ничего»), например преобразование сигналов в мышечных афферентах $I_a$-типа (разд. 7.2). При растяжении *аннулоспиральных окончаний мышечных веретен* наблюдается тоническая деполяризация окончаний, т. е. градуальный рецепторный потенциал. Если деполяризация достигнет порога, в соответствующем афферентном нервном волокне возникнет серия ПД, частота которых возрастает по мере повышения амплитуды деполяризации. Преобразование аналоговых сигналов в цифровую форму — необходимое условие для осуществления удаленной коммуникации в нервной системе.

### Коротко

Как правило, длительные стимулы вызывают **ритмическую активность** нервных клеток. Причем между типами клеток существуют значительные различия. Для пирамидных клеток характерны низкочастотные ПД с выраженной **адаптацией**, для некоторых ГАМКергических интернейронов, наоборот, ПД с высокой частотой и минимальной адаптацией. Генерация высокочастотных разрядов обусловлена экспрессией $K_V3$-каналов. Спонтанные разряды нейронов возможны даже в отсутствие входных синаптических сигналов. Механизмы такой **спонтанной активности** разнообразны, в том числе экспрессия $Na_V$-, $K_V4$-, HCN- и $Ca_V3$-каналов. **Аналоговые сигналы** (например, градуальные рецепторные потенциалы) перекодируются в нервной системе в **цифровую форму** (ПД, возникающие по принципу «все или ничего»). В кодировании информации играют роль средняя частота ПД (**частотное кодирование**) и время возникновения ПД (**временно́е кодирование**). Пример частотного кодирования — регуляция силы сокращения скелетной мышцы посредством изменений частоты ПД мотонейронов. Пример **временно́го** кодирования — детекция источников звука слуховой системой ствола мозга (**направленный слух**).

## Литература


Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002) Molecular biology of the cell, 4th edn. Garland Science, New York

Ashetoft FM (2000) Ion channels and disease. Academic Press, London

David J, Aidley DJ, Stanfield PR (1996) Ion channels. Cambridge Univ Press, Cambridge

Häusser M, Raman IM, Otis T, Smith SL, Nelson A, du Lac S, Loewenstein Y, Mahon S, Pennartz C, Cohen I, Yarom Y (2004) The beat goes on: spontaneous firing in mammalian neuronal microcircuits. J Neurosci 24: 9215–9219

Hodgkin AL, Huxley AF (1952) Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 117: 500–522

Hille B (2001) Ion channels of excitable membranes, 3rd ed. Sinauer, Sunderland

IUPHAR Compendium of voltage-gated ion channels 2005 (2005). Pharmacological Rev 57: 385–540

Jack JJB, Noble D, Tsien RW (1975) Electric current flow in excitable cells. Clarendon, Oxford

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2002) Principles in neural science. McGraw-Hill, New York

# Глава 5

# Синаптическая передача

*Манфред Хекманн, Йозеф Дудель*

## Введение

В 1812 г. британский первооткрыватель Чарльз Уотертон писал о своем путешествии по Гайане: «Местный охотник выстрелил в обезьяну, сидевшую на дереве прямо над ним. Он промахнулся, и стрела при падении задела его руку. Предчувствуя свой конец, охотник лег на землю, попрощался с товарищами и умер». Яд «вурали» (кураре), которым аборигены смазывали стрелы, Уотертон привез в Англию и через несколько лет вместе с врачом Броди опубликовал сообщение: «После подкожного введения кураре у осла отнялись ноги. Его дыхание стали поддерживать через трахею с помощью воздуходувных мехов. Через 2 ч осел поднялся, но когда прекратили искусственное дыхание, снова упал. Дальнейшая поддержка дыхания позволила восстановить нормальное состояние животного». Яд Уотертон продолжал хранить.

Кураре блокирует никотиновые ацетилхолиновые рецепторы в нервно-мышечных синапсах, парализуя двигательные функции и дыхание, хотя сознание и болевая чувствительность сохранны. Курареподобные соединения применяют при хирургических операциях для расслабления мышц.

## 5.1. Химическая синаптическая передача. Возбуждение и торможение

### *Возбуждающие синапсы*

! При химической синаптической передаче происходит деполяризация пресинаптического нервного окончания. Высвобождается медиатор (посредник), который связывается с рецепторами мембраны постсинаптической клетки, и открываются ионные каналы.

**Определение синапса.** Нервные клетки передают информацию с помощью потенциалов действия. Переход нервных импульсов с одной клетки на другую осуществляется в морфологически специализированных контактах, **синапсах**. Поскольку в большинстве случаев, за исключением особого типа ткани — синцития, как плазматические мембраны, так и внутренняя среда смежных клеток лишены непосредственной связи, нервный импульс не может сразу электрически перейти через синапс. В передаче импульса участвуют особые промежуточные механизмы, такие как высвобождение вещества-посредника (медиатора) в **химических синапсах** и особое распространение тока в **электрических синапсах** (разд. 5.7).

**Химические синапсы** привлекают интерес, в том числе с медицинской точки зрения. В процессе сложных межклеточных взаимодействий здесь могут возникать особые патологические состояния и проявляется чувствительность к определенным фармакологическим препаратам. Таким образом, химические синапсы необходимо рассмотреть достаточно подробно.

**Структура химических синапсов.** Схема химического синапса представлена на **рис. 5.1**А. Потенциал действия вызывает деполяризацию **пресинаптического окончания** аксона. В нем содержатся синаптические пузырьки (везикулы), заполненные тысячами молекул **медиатора**, в данном случае ацетилхолина (АцХ). При деполяризации пресинаптической мембраны с ней сливаются достигшие активных зон везикулы, так что их содержимое высвобождается в синаптическую щель.

Медиатор диффундирует к постсинаптической мембране, где расположены специфические ре-

цепторы («частицы», рис. 5.1А). При связывании медиатора с рецепторами открываются трансмембранные каналы. Через них проходят ионные токи, благодаря которым изменяется мембранный потенциал постсинаптической клетки; при деполяризации клетки до уровня порога возбуждения генерируется потенциал действия (нервный импульс).

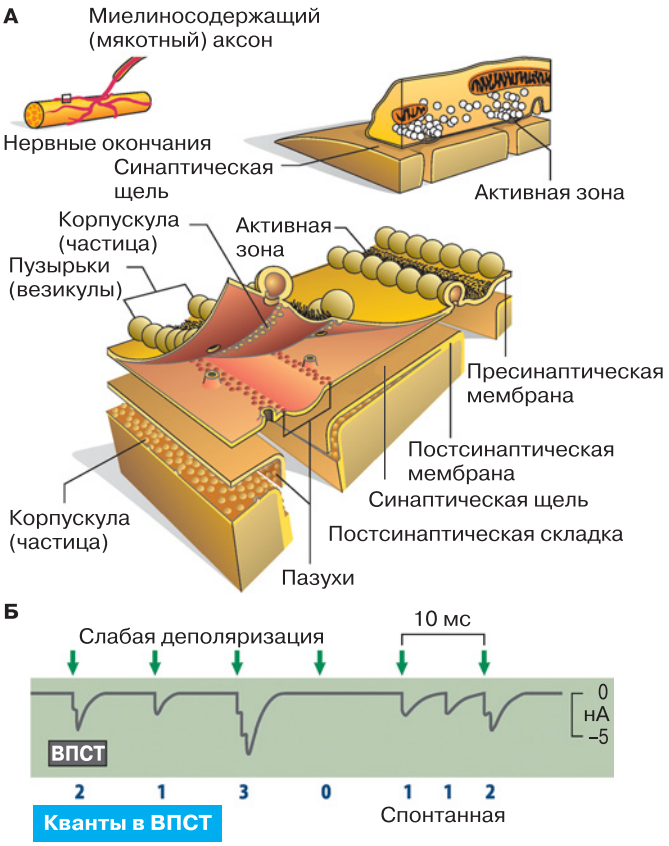



**Рис. 5.1. Строение и функции концевой пластинки. А.** Микроструктура нервно-мышечного синапса (концевой пластинки). *Вверху слева*: нервно-мышечные окончания на мышечном волокне. *Вверху справа*: участок нервного окончания с находящейся под ним складчатой постсинаптической мембраной (при увеличении). *Внизу*: пресинаптическая мембрана (значительное увеличение). Внутренние и внешние слои мембраны изображены раздельно (*внутренние слои показаны красным цветом*), под ними находится постсинаптическая мембрана мышечного волокна. Частицы на постсинаптической мембране соответствуют ацетилхолиновым рецепторам и молекулам ацетилхолинэстеразы. (По данным: Nicholls et. al., 2001.) **Б.** Высвобождение квантов медиатора вызывает «квантовые» постсинаптические токи (ВПСТ). Стрелками обозначены моменты короткой деполяризации нервного окончания. В постсинаптической мембране регистрируются ионные токи (ВПСТ), соответствующие 2, 1, 3... квантам медиатора (*см.* цифры под ВПСТ). Среди токов, вызванных пресинаптической деполяризацией, наблюдается несколько спонтанных ВПСТ, тоже имеющих квантовый характер

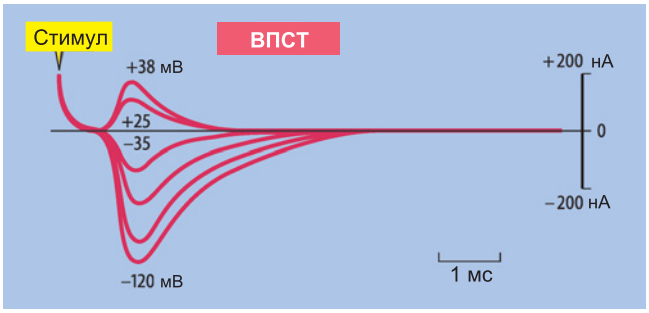



**Рис. 5.2. Зависимость токов концевой пластинки от мембранного потенциала.** Потенциал постсинаптической мембраны может удерживаться на определенном уровне путем пропускания электрического тока через микроэлектрод, введенный в клетку (так называемый метод фиксации потенциала). Ток концевой пластинки (ТКП) имеет отрицательное значение при потенциале, фиксированном на уровне –120 мВ. Его абсолютная величина уменьшается при потенциалах, равных –90, –65, –35, а при потенциалах +25 или +38 мВ постепенно принимает положительные значения

Слабая деполяризация пресинаптического нервного окончания, как правило, способствует высвобождению «квантов» медиатора лишь из небольшого числа везикул; постсинаптическими коррелятами являются квантовые токи концевой пластинки (ТКП) (рис. 5.1Б). В нервно-мышечном синапсе (двигательной концевой пластинке) пресинаптический потенциал действия может инициировать высвобождение медиатора из нескольких сотен везикул. При этом ток концевой пластинки (**рис. 5.2**) будет состоять из суммы сотен квантовых токов и при мембранном потенциале –90 мВ достигать амплитуду 2 нА.

## 5.1. *Семейная гемиплегическая мигрень*

**Симптомы.** Семейная гемиплегическая мигрень — это наследственное неврологическое заболевание. Часто оно проявляется односторонней мышечной слабостью или односторонним парезом мышц, вплоть до полного паралича (двустороннего паралича — гемиплегии) и потери сознания. Головная боль у страдающих этим заболеванием может сочетаться с нарушениями равновесия. Последнее обычно связано с повреждением мозжечка, где действительно обнаружены дегенеративные изменения.

**Патогенез.** Происходит мутация гена $\alpha_1$-субъединицы потенциалзависимых $Ca^{2+}$-каналов типа P/Q ($Ca_v$ 2.1), которые характерны для активных зон пресинаптических окончаний (рис. 5.1), а также присутствуют в больших количествах в клетках Пуркинье мозжечка (рис. 7.16).

**Лечение.** По свидетельствам пациентов, их состояние улучшает верапамил — блокатор $Ca^{2+}$-каналов L-типа.

### *Двигательная концевая пластинка*

**!** В нервно-мышечном синапсе (двигательной концевой пластинке*) при возбуждении мотонейрона высвобождается ацетилхолин (АцХ). При этом в участке мышечной мембраны, расположенном под пресинаптическим окончанием, открываются катионные каналы и генерируется потенциал концевой пластинки.

**Потенциал концевой пластинки.** Окончания двигательных аксонов на мышечных волокнах, различимые под лупой, получили название **двигательных концевых пластинок.** Ток концевой пластинки (ТКП) (в более общем смысле — возбуждающий постсинаптический ток, ВПСТ)** создает местную деполяризацию клеточной мембраны — **потенциал концевой пластинки (ПКП)** (по смыслу близко к возбуждающему постсинаптическому потенциалу, ВПСП), который может достигать 60 мВ, превышая порог возбуждения и вызывая потенциал действия. Это означает, что в данном синапсе произошла передача возбуждения от **двигательного аксона к мышечному волокну**. ТКП протекает по мышечному волокну только в пределах концевой пластинки конкретного мышечного волокна. Возникший там ПКП нарастает до максимума и электротонически распространяется по мышечному волокну, постепенно снижаясь. Все синаптические потенциалы и токи являются по своей природе местными процессами.

**Ток концевой пластинки.** Чтобы экспериментально определить зависимость ТКП от электрического напряжения, фиксировали мембранный потенциал на уровне от −120 мВ до +38 мВ (рис. 5.2). Примерно при −10 мВ направление ТКП изменялось на противоположное. Варьируя концентрации ионов в среде, можно определить, что ТКП возникает вследствие неспецифического **повышения мембранной проводимости** для ионов $Na^+$, $Ca^{2+}$ и $K^+$, так что **равновесный потенциал** соответствует примерно −10 мВ.

Ток концевой пластинки гораздо короче, чем потенциал концевой пластинки (сравните продолжительность ПКП и ТКП на **рис. 5.3**). ТКП завершается в течение нескольких миллисекунд, тогда как амплитуда ПКП медленно нарастает по мере того, как падает разряд емкости мембраны, и медленно снижается в зависимости от постоянной времени мембраны τ (рис. 4.19).

**Синаптический медиатор.** В нервно-мышечном синапсе медиатором (трансмиттером) служит **ацетилхолин (АцХ)**. При местной аппликации АцХ наблюдается деполяризация концевой пластинки.

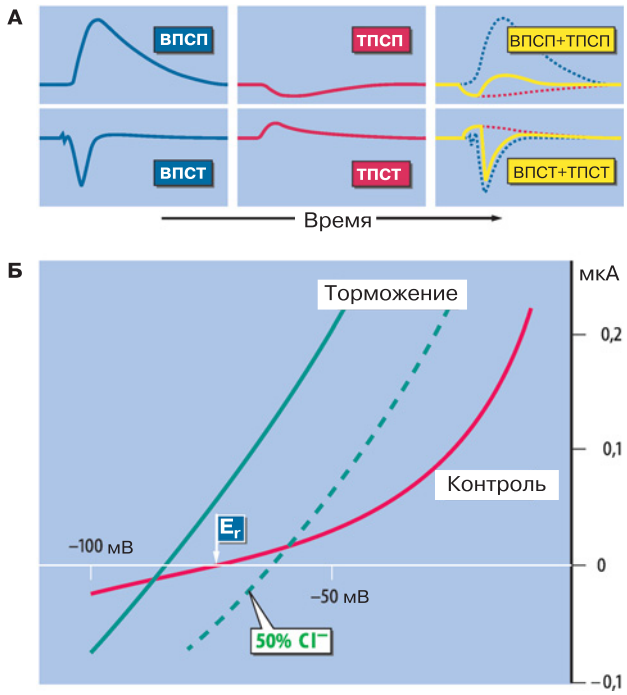



**Рис. 5.3. Взаимодействие возбуждения и торможения в постсинаптической мембране. А.** Возбуждающие и тормозные потенциалы (ВПСП и ТПСП), а также токи (ВПСТ и ТПСТ) представлены как по отдельности, так и при их суммации. Обратите внимание, что при взаимодействии ВПСП и ТПСП амплитуда деполяризации оказалась меньше, чем та, которая была бы равна их сумме. **Б.** Влияние торможения на мембранные токи. Показана зависимость мембранного тока (*ось ординат*) от мембранного потенциала (*ось абсцисс*) в покое (*красная контрольная кривая*; ее пересечение с осью абсцисс соответствует потенциалу покоя $E_r$). Торможение, вызванное добавлением ГАМК в перфузирующий раствор, сопровождалось гиперполяризацией мембраны и падением ее сопротивления (*зеленая сплошная кривая*, нарастающая более круто, чем контрольная). Снижение в среде концентрации ионов $Cl^-$ в 2 раза не оказывало значимого влияния на скорость нарастания кривой (*зеленая прерывистая линия*), однако теперь при торможении вместо гиперполяризации возникала деполяризация

* Существуют различия в определении термина «двигательная концевая пластинка». Есть три варианта определения: а) окончание двигательного аксона, контактирующее с мембраной мышечного волокна, — пресинаптическое окончание; б) область контакта пресинаптического окончания с участком мембраны мышечного волокна, где находятся рецепторы медиатора, — постсинаптическая (или субсинаптическая) мембрана; в) нервно-мышечный синапс, т. е. совокупность (а) и (б). — *Прим. ред.*

** Нервно-мышечный синапс относится к возбуждающим синапсам. Исходя из этого автор использовал в разделе о нервно-мышечном синапсе наряду с понятиями «потенциал концевой пластинки (ПКП)», «ток концевой пластинки (ТКП)» термины более общего смысла — «возбуждающий постсинаптический потенциал, ВПСП», «возбуждающий постсинаптический ток, ВПСТ». — *Прим. ред.*

Чувствительность к АцХ ограничена непосредственно областью под нервным окончанием.

### *Тормозные синапсы*

**!** Активация тормозных синапсов ослабляет либо блокирует возбуждение постсинаптической клетки.

В организме наряду с возбуждающими синапсами почти столь же часто встречаются синапсы, опосредующие передачу торможения (рис. 5.3А). Слева на рисунке мы видим возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) и возбуждающий постсинаптический ток (ВПСТ). Когда по тормозному аксону поступает потенциал действия, механизм его влияния на постсинаптическую клетку такой же, как в результате поступления импульса от возбуждающего аксона. В постсинаптической клетке развивается **тормозный постсинаптический потенциал** (ТПСП; обычно это гиперполяризация небольшой амплитуды), которому соответствует выходящий ток. Если возбуждение и торможение инициируются одновременно, то ВПСТ и ТПСТ суммируются. Однако в итоге сдвиг потенциала получается гораздо меньше, чем сумма раздельных слагаемых (ВПСП + ТПСП), поскольку торможение значительно снижает деполяризацию, вызванную ВПСП, тем самым ослабляя либо блокируя передачу возбуждения в синапсе (разд. 5.3).

### *Тормозные ионные токи*

**!** В тормозных синапсах медиатор открывает каналы для ионов $K^+$ или $Cl^-$. Вследствие этого сопротивление мембраны снижается без существенного сдвига мембранного потенциала, препятствуя деполяризующему влиянию возбуждения.

**Идентификация ионных токов.** Ионные токи во время торможения можно идентифицировать, экспериментируя со сдвигами мембранного потенциала. На рис. 5.3Б представлены графики зависимости тока от мембранного потенциала (вольт-амперные характеристики). «Контрольная» кривая отражает ток фиксации, который требуется (при отсутствии исходного возбуждения мембраны), чтобы деполяризовать либо гиперполяризовать мембрану от уровня потенциала покоя $E_г$. При воздействии на клетку тормозного медиатора ГАМК подъем кривой («(+) торможение») становится круче. Теперь кривая пересекает нулевую линию при уровне потенциала на 10 мВ отрицательнее, чем $E_г$. Это обусловлено гиперполяризацией, ассоциированной с торможением. Чтобы выяснить природу ионных токов при торможении, следует определить **равновесные потенциалы** для определенных ионов, изменяя их концентрации. Изменение концентрации $Na^+$ или $K^+$ не сопровождалось никакими эффектами. В то же время при снижении в 2 раза концентрации $Cl^-$ прерывистая линия (рис. 5.3Б) сместилась вправо почти на 20 мВ, что можно было ожидать исходя из уравнения Нернста. Следовательно, в качестве механизма торможения идентифицировано повышение проводимости мембраны ионов $Cl^-$.

Наиболее распространенный в ЦНС человека тормозный медиатор ГАМК открывает трансмембранные $Cl^-$-каналы ($ГАМК_А$-рецепторы) либо $K^+$-каналы ($ГАМК_В$-рецепторы). Другие тормозные медиаторы, например АцХ в синусовом узле сердца, тоже могут открывать $K^+$-каналы. Итак, торможение осуществляется посредством повышения проводимости ионов $K^+$ или $Cl^-$, вследствие которого мембранный потенциал стабилизируется примерно на уровне потенциала покоя.

**При торможении снижено сопротивление мембраны.** Повышение $Cl^-$-проводимости во время торможения показано на рис. 5.3Б в виде более крутого подъема кривой ток–потенциал, что соответствует снижению сопротивления мембраны. Пример конкуренции между торможением и возбуждающим током (ВПСТ равен 0,1 мкА) представлен на рис. 5.3А. В контроле ток силой 0,1 мкА деполяризует мембрану от потенциала –74 мВ до –24 мВ, т. е. примерно на 50 мВ, тогда как при конкуренции с торможением наблюдается деполяризация от –84 мВ до –66 мВ, т. е. лишь на 18 мВ. **При снижении сопротивления происходит короткое замыкание возбуждающих токов** и возбуждение подавляется. В итоге развивается **гиперполяризация**.

**Коротко**

**Синапсы**

Синапсы — морфологически специализированные контакты, обеспечивающие передачу информации между двумя клетками. Различают две основные формы синапсов: химические синапсы с высвобождением медиатора — вещества-посредника и электрические синапсы с особым распространением тока между контактирующими клетками (разд. 5.7).

**Химические синапсы**

При деполяризации пресинаптического нервного окончания потенциалом действия (нервным импульсом) высвобождается медиатор, взаимодействующий с рецепторами постсинаптической мембраны. В случае возбуждающей передачи реакция между медиатором и рецептором обеспечивает открывание неспецифических катионных каналов, что приводит к деполяризации постсинаптической клетки/постсинаптической структуры. Для нервно-мышечного синапса (двигательной концевой пластинки) свойственно высвобождение в синаптическую щель ацетилхолина. Ацетилхолин вызывает потенциал концевой пластинки, который опосредован током

концевой пластинки. Амплитуда потенциала концевой пластинки обычно надпороговая, в отличие от одиночных ВПСП в нейронах.
В тормозных синапсах высвобождение медиатора из пресинаптических нервных окончаний и его взаимодействие с постсинаптическими рецепторами ведет к открыванию $K^+$-каналов и/или $Cl^-$-каналов. При этом снижается сопротивление мембраны, а выходящий ионный ток обычно вызывает низкоамплитудную гиперполяризацию (ТПСП). В результате снижается возбудимость клетки: за счет ТПСП мембранный потенциал удаляется от уровня порога, а вследствие пониженного сопротивления происходит короткое замыкание деполяризующих токов. В итоге мембранный потенциал стабилизируется на уровне потенциала покоя, причем короткое замыкание представляется особенно важным механизмом торможения.

## 5.2. Синаптические медиаторы

### *Классические медиаторы*

**!** Большинство синаптических медиаторов — низкомолекулярные соединения, например ацетилхолин, ГАМК или глутамат.

**Низкомолекулярные аминокислоты.** Выше упоминались такие медиаторы, как ацетилхолин (АцХ) и ГАМК. Однако медиаторных веществ очень много. Особенно значимые и известные представлены на **рис. 5.4** (*вверху*). Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — самый распространенный тормозный медиатор в ЦНС, а более простая по своей структуре аминокислота глицин опосредует торможение мотонейронов. Глутамат, который относится к кислым аминокислотам, служит наиболее известным возбуждающим медиатором в ЦНС.

**Моноамины.** Адреналин, норадреналин и дофамин образуют семейство катехоламинов. Эти медиаторы осуществляют возбуждение либо торможение в центральной и периферической нервных системах. Сходное влияние оказывает серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), который вместе с катехоламинами входит в группу моноаминов. К той же группе относится гистамин, возможно, выполняющий медиаторные функции в головном мозге, а также в желудочно-кишечном тракте; однако будучи тканевым гормоном, он в основном опосредует воспалительные реакции.

Все эти «классические» медиаторы представляют собой малые молекулы, зачастую участвующие в межуточном (тканевом) обмене. Когда они связываются со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны, повышается проводимость ионных каналов. Если повышение проводимости относится к ионам $Na^+$, $Ca^{2+}$ и $K^+$, то в синапсе происходит передача возбуждения, если же возрастает проводимость ионов $K^+$ или $Cl^-$, то развивается торможение.

### *Пептиды и комедиаторы*

**!** Пептиды обладают относительно медленным синаптическим эффектом; часто они сосуществуют с классическими медиаторами.

**Пептидные медиаторы.** Наряду с классическими медиаторами на рис. 5.4 (*внизу*) представлен ряд пептидных медиаторов. Эти вещества обнаружены в ЦНС и/или вегетативной нервной системе, причем механизм их действия не вполне выяснен. Часто они являются синаптическими модуляторами: не влияют непосредственно на проводимость синаптических мембран, но изменяют интенсивность и длительность действия классических медиаторов, причем иногда высвобождаются вместе с другими медиаторными веществами.

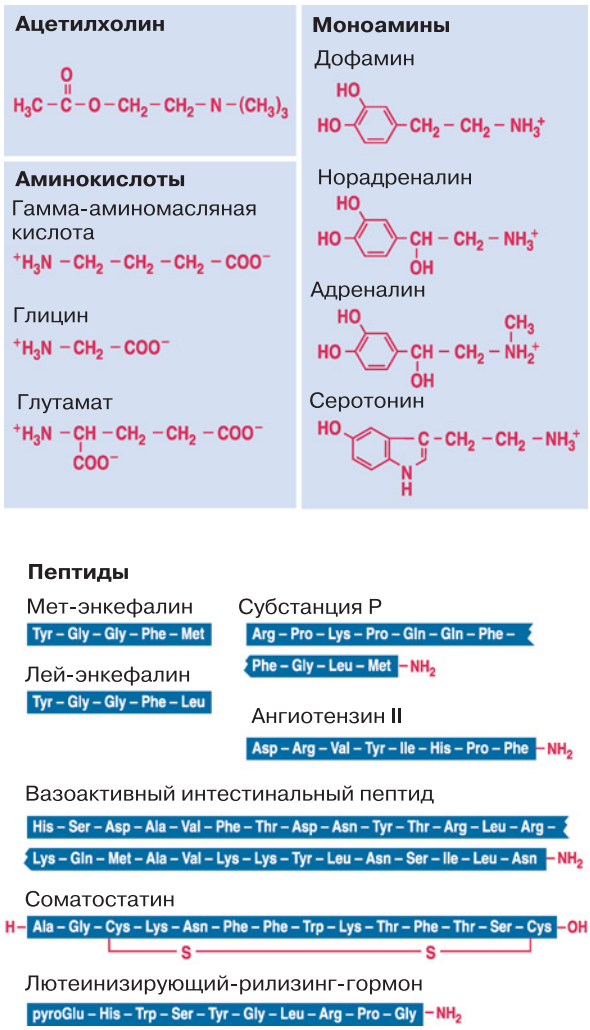



**Рис. 5.4. Основные синаптические медиаторы.** *Вверху*: классические медиаторы — ацетилхолин, аминокислоты, моноамины. *Внизу*: пептиды.

На рис. 5.4 представлены наиболее значимые пептиды.

- Энкефалины связываются с опиоидными (опиатными) рецепторами, взаимодействующими с морфином, и наряду с прочими функциями опосредуют болевую чувствительность.
- Вещество P тоже имеет отношение к болевой чувствительности, а помимо этого вызывает сокращение гладкой мускулатуры.
- Ангиотензин II — гормон, который оказывает сильное влияние на кровеносные сосуды, а также действует на нейроны ЦНС.
- Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), соматостатин и люлиберин (LHRH, рилизинг-фактор лютеотропина — лютеинизирующего гормона) участвуют в регуляции выработки гормонов в гипофизе (разд. 21.2), а также активны в синапсах.

Сомедиаторы (комедиаторы). Долгое время полагали, что нервная клетка высвобождает из окончаний своего аксона единственный медиатор (принцип Дейла). Однако показано, что из клеток вегетативной нервной системы, по крайней мере на этапе эмбрионального развития, высвобождается не только АцХ, но и адреналин. В нервно-мышечных синапсах и в вегетативной нервной системе совместно с АцХ и катехоламинами высвобождается также аденозинтрифосфат (АТФ), который в результате дефосфорилирования преобразуется в аденозин и становится медиатором. Нередко вместе с классическим медиатором, таким как норадреналин, из пресинаптических окончаний выделяется пептид, участвующий в синаптической передаче. Особенности взаимодействия медиаторных веществ и сомедиаторов до конца не выяснены, чаще всего их трактуют как модуляцию.

Сведения о медиаторах, способных к трансклеточной диффузии, например NO (разд. 5.1).

### *Агонисты и антагонисты*

**!** Агонисты — это вещества, взаимодействие которых с синаптическими рецепторами вызывает такой же эффект, как медиаторы, тогда как антагонисты блокируют влияние медиаторов.

**Агонисты.** В результате взаимодействия рецепторов постсинаптической мембраны со специфическим для них медиатором повышается проводимость определенных ионов. Тем не менее специфичность медиатора не абсолютна, практически все рецепторы способны связываться и с другими веществами. Если связывание вещества с рецептором приводит к свойственному для него, биологически ожидаемому изменению проводимости, то это вещество полностью заменяет медиатор и называется **агонистом**.

Для рецепторов концевой пластинки агонистами служат, например, карбамилхолин и суберилдихолин. Другие соединения тоже связываются с рецепторами, но они малоэффективны применительно к сдвигу ионной проводимости. Это частичные агонисты, например холин для концевой пластинки (см. Продолжительность и завершение действия медиаторов).

**Антагонисты.** Существуют также вещества, которые связываются с синаптическими рецепторами, но не изменяют проводимость. Оккупируя рецепторы, они препятствуют действию агонистов. Такие вещества называются **антагонистами**. Если антагонист конкурирует с агонистами за участок связывания, то это **конкурентный антагонист**. Если же вещества мешают действию агонистов без конкуренции за участок связывания, то это **неконкурентные антагонисты**.

**Расслабление мышц.** Известным конкурентным антагонистом влияния АцХ на двигательную концевую пластинку является **кураре (d-тубокурарин)** — яд, которым индейцы смазывали стрелы (см. Введение). По мере повышения концентрации кураре возрастает количество заблокированных рецепторов и постепенно ослабевает эффект от связывания АцХ с рецепторами, которые остались интактными. Под влиянием кураре падает амплитуда потенциала концевой пластинки (**рис. 5.5**); при достаточно высокой дозе уже невозможно достигнуть порога генерации потенциала действия: мышца парализована.

Курареподобные вещества применяются **при анестезии для расслабления мышц**. При полном расслаблении необходимо поддерживать дыхание пациента искусственным путем. Мышечное расслабление иного типа вызывает агонист длительного действия, такой как **сукцинилхолин**, обусловливающий продолжительную деполяризацию концевой пластинки. Деполяризация инактивирует $Na^+$-каналы мышечной мембраны, препятствуя возбуждению мышцы.

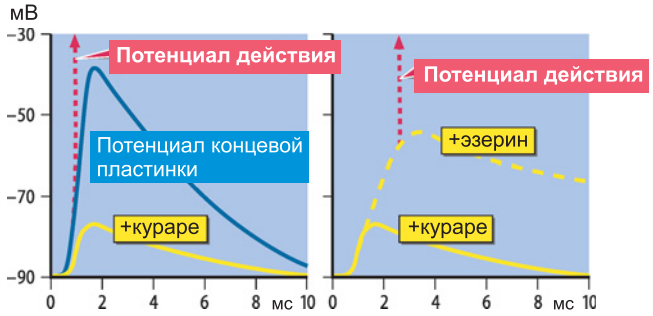



**Рис. 5.5. Влияние кураре и эзерина на потенциал концевой пластинки (ПКП).** Если во время ПКП деполяризация постсинаптической мембраны достигнет примерно −60 мВ, возникает потенциал действия (ПД, или нервный импульс; показан *красной прерывистой линией*). При добавлении кураре ПКП снижается и уже не соответствует порогу генерации ПД; мышца парализована. Если в присутствии кураре добавлен эзерин — блокатор ацетилхолинэстеразы, то амплитуда и длительность ПКП увеличиваются, так что ПКП вновь достигает порога генерации ПД

**Фармакологические аспекты**. Агонисты и антагонисты часто используют в физиологии для выяснения механизмов синаптической передачи, а также в клинических целях при поиске подходов к лечению. Вместе с тем взаимодействие агонистов и антагонистов составляет предмет фармакологического анализа. Изучая эффективность различных агонистов и антагонистов, можно также классифицировать различные типы рецепторов определенных медиаторов, например рецепторов АцХ или адреналина (разд. 20.2).

### *Продолжительность и завершение действия медиаторов*

**!** Эффекты медиаторов завершаются либо благодаря расщепляющим ферментам (например, холинэстеразе), либо путем активного захвата соседними клетками, либо в результате дальнейшей диффузии.

**Продолжительность действия.** При диффузии медиатора из узкой синаптической щели (рис. 5.1) его концентрация должна снижаться достаточно долго. Однако эффекты большинства медиаторов имеют короткие сроки, максимум до тех пор, пока продолжается постсинаптический ток. Таким образом, действие медиаторов ограничено во времени. Это обусловлено двумя основными механизмами: расщеплением и **обратным захватом медиатора**.

**Расщепление медиатора ферментом.** Двигательная концевая пластинка обладает очень эффективной системой расщепления АцХ. На постсинаптической мембране присутствует в высокой концентрации ацетилхолинэстераза — фермент, расщепляющий АцХ на ацетат и холин (рис. 5.1). Значительная часть АцХ, высвобождаемого в синаптическую щель, расщепляется прежде, чем он достигнет рецепторов; ацетилхолинэстераза разрушает практически весь АцХ в среднем менее чем за 0,1 мс. Таким образом синапс быстро восстанавливается для следующего цикла передачи сигнала.

### 5.2. *Миастения*

**Симптомы.** Миастения (*myasthenia gravis*) — аутоиммунное заболевание с поражением нервно-мышечных синапсов. Пациентам свойственны **повышенная утомляемость, мышечная слабость, параличи.** Начальные признаки заболевания нередко обнаруживаются на глазных мышцах (раздвоение изображений). Характерно, что кураре в небольших дозах (так же как физическое усилие) усугубляет симптомы, а блокаторы ацетилхолинэстеразы (эзерин или физостигмин) приносят временное улучшение.

**Патогенез.** У некоторых пациентов обнаруживаются опухоли тимуса (вилочковой железы), удаление которых влияет позитивно. У экспериментальных животных, иммунизированных никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, проявлялись типичные симптомы миастении. Введение здоровым животным антител к соответствующим рецепторам сопровождалось развитием типичных симптомов миастении. Антитела к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам выявляются у многих больных миастенией. Антитела вызывают локальные повреждения структуры рецепторов, что нарушает их функции, стимулируя дальнейшую дезорганизацию. Аутоантитела к ионным каналам глутаматергических рецепторов **обнаружены при редкой форме эпилепсии, энцефалите Расмуссена.**

**Лечение.** Наряду с блокаторами ацетилхолинэстеразы (неостигмином или пиридостигмином) при миастении применяются по показаниям иммунодепрессанты (например, глюкокортикоиды).

**Ацетилхолинэстераза.** Роль ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в передаче сигнала через нервно-мышечный синапс доказывают эксперименты со специфическими блокаторами. На рис. 5.5 продемонстрировано действие одного из них, **эзерина (физостигмина)**: длительность и амплитуда потенциала концевой пластинки (ПКП) возрастают по сравнению с нормой, поскольку АцХ сохраняет высокую концентрацию, дольше воздействуя на рецепторы. В случае, представленном на рис. 5.5, это «терапевтический эффект», поскольку влияние эзерина исследуется на мышце, парализованной кураре. Полученный эффект повышения амплитуды ПКП позволяет достигнуть порога возбуждения мышцы, тем самым снимая паралич.

Ингибиторы АХЭ используются для восстановления мышечного тонуса после анестезии, а также при клинической картине генерализованной миастении. Вместе с тем ингибиторы АХЭ часто применяются в качестве **инсектицидов** и могут стать причиной отравления. Некоторые боевые отравляющие вещества блокируют АХЭ; затягивая процесс холинергической синаптической передачи, они вызывают пароксизмальные вегетативно-сосудистые проявления.

**Обратный захват медиатора.** Во многих синапсах медиатор удаляется из синаптической щели посредством транспортных механизмов в мембранах примыкающих клеток. Механизмы захвата особенно важны для адреналина, норадреналина, ГАМК и глутамата. В холинергических синапсах транспортируется не АцХ, а продукт его распада, холин. Такого рода обратный транспорт в нервное окончание ограничивает потребности в ресинтезе медиатора. Наряду с расщепляющими ферментами механизм обратного захвата медиаторов составляет основу влияния фармакологических средств на синаптическую передачу.

**Диффузия медиатора.** После высвобождения медиатор диффундирует из синаптической области с постоянной времени ~100 мкс. Диффузия способствует быстрому завершению синаптической пере-

дачи. Наличие дополнительных механизмов распада и обратного транспорта медиатора еще раз указывает, насколько важен контроль его концентрации.

**Коротко**

**Синаптические медиаторы**

К классическим медиаторам (нейромедиаторам) относятся АцХ, ГАМК, глицин, глутамат, дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин и другие низкомолекулярные соединения.

Существуют также пептидные медиаторы, например энкефалины и вещество Р, которые в качестве синаптических модуляторов опосредуют достаточно медленные синаптические эффекты. Они влияют на интенсивность и продолжительность действия классических медиаторов и часто содержатся в пресинаптических окончаниях совместно с классическими медиаторами.

Рецепторы медиаторных веществ не обладают абсолютной специфичностью. Практически для любого рецептора имеются вещества, которые связываются с ним и могут служить лекарственными средствами. Это вещества двух типов:

- агонисты — действуют подобно медиаторам;
- антагонисты — блокируют действие медиаторов.

**Расщепление и обратный захват медиаторов**

Время воздействия медиаторов на рецепторы ограничивают расщепляющие ферменты (например, ацетилхолинэстераза двигательной концевой пластинки), активное поглощение пресинаптическим нервным окончанием (обратный захват медиатора), а также соседними глиальными клетками и, наконец, диффузия в интерстициальное пространство.

## 5.3. Взаимодействие синапсов

*Пространственная и временная суммация*

**!** Ионные токи и потенциалы множества синапсов, находящихся на нервной клетке, суммируются, если они возникают в разных синапсах одновременно или последовательно друг за другом в одном и том же синапсе.

Двигательная концевая пластинка — особенно удобный для исследования тип синапса. Каждое мышечное волокно имеет, как правило, только один синапс; при возбуждении двигательного аксона возникает надпороговый потенциал концевой пластинки, так что каждый потенциал действия, поступивший по двигательному нерву, приводит к мышечному сокращению. В большинстве синапсов, прежде всего в ЦНС, одиночный синаптический потенциал является, напротив, подпороговым, не превышая 1 мВ. Зато на постсинаптических клетках находится множество возбуждающих синапсов, зачастую несколько тысяч, так что их эффекты **суммируются**; возбуждению противостоит влияние примерно такого же числа тормозных синапсов. Эти синапсы принадлежат многочисленным нейронам, аксоны которых конвергируют на исследуемой клетке.

**Пространственная суммация.** На **рис. 5.6**А представлено только два синапса из тысяч возбуждающих синапсов на одной нервной клетке, чтобы продемонстрировать их взаимодействие. В обоих синапсах в клетке регистрируется непродолжительный ток (возбуждающий постсинаптический ток, ВПСТ); он вызывает местный сдвиг потенциала — возбуждающий постсинаптический потенциал, ВПСП (рис. 5.3А). Выход токов частично совершается на некотором расстоянии от того и другого синапса, в частности в аксонном холмике, где тело клетки переходит в аксон (рис. 5.6А). Одиночный ВПСП, электротонически распространяющийся к аксонному холмику, невелик по амплитуде, однако благодаря **суммации токов** от двух одновременно активированных синапсов получается более значительный ВПСП. Поскольку здесь взаимно добавляются эффекты одновременной активации пространственно разделенных синапсов, данное явление получило название **пространственной суммации**.

**Аксонный холмик — место суммации.** Электротонически распространяющиеся ВПСП суммируются друг с другом в любой части клетки. Однако начальный сегмент эфферентного аксона не случайно представлен на рис. 5.6А в качестве места суммации. Дело в том, что у большинства нейронов сома и дендриты невозбудимы или имеют высокий порог возбуждения. Аксон, напротив, достаточно легко возбудим, так что потенциал действия (нервный импульс) генерируется, как правило, в так называемом **аксонном холмике** — участке, где аксон отходит от тела клетки. С учетом высокой плотности $Na^+$-каналов на аксонном холмике суммация сдвигов потенциала именно в этом участке определяет, обеспечат ли местные синаптические потенциалы генерацию распространяющегося возбуждения.

**Временна́я суммация.** Еще одна форма синаптической суммации представлена на рис. 5.6Б. Речь идет о ситуации, когда один и тот же синапс или синапсы, находящиеся по соседству друг с другом, активируются в течение короткого промежутка времени (до нескольких миллисекунд). В этом случае синаптические токи практически полностью заканчиваются еще до начала следующего акта возбуждения. Однако синаптические потенциалы распространяются медленнее, чем токи, так что после завершения синаптического тока емкость мембраны продолжает разряжаться с постоянной времени электротонического потенциала (рис. 4.21). Если раньше, чем закончится разряд мембраны, возникнет новый синаптический ток, то вызванная

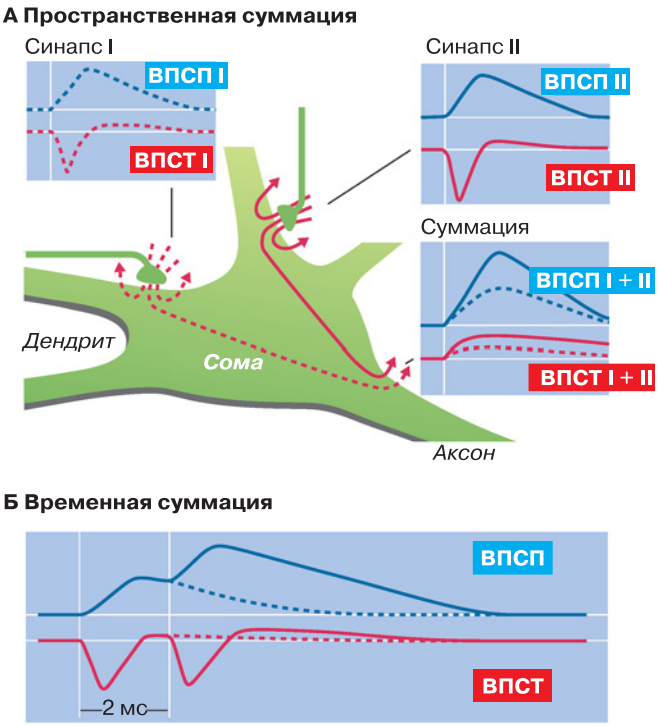



**Рис. 5.6. Пространственная и временна́я суммация в нейроне. А.** Пространственная суммация. На двух дендритах нервной клетки расположены синапсы I и II, в которых возникают возбуждающие постсинаптические токи (ВПСТ) и потенциалы (ВПСП). ВПСТ (*показаны красным*) распространяются и выходят через клеточную мембрану, в том числе и в области аксонного холмика. При одновременной активации синапсов 1 и 2 суммация их токов (ВПСТ I + + ВПСТ II) и потенциалов (ВПСП I + ВПСП II) может происходить и в аксонном холмике. **Б.** Временна́я суммация. Если в одном и том же синапсе ВПСТ следуют друг за другом с короткими интервалами, ВПСП суммируются. Завершение первого ВПСТ или ВПСП прослеживается прерывистыми линиями. Второй ВПСТ, возникший спустя 1 мс, обеспечивает развитие ВПСП, который добавляется к первому. В итоге зарегистрирована деполяризация почти в два раза выше, чем при первом ВПСП

им деполяризация добавляется к еще оставшейся. Это явление носит название **временно́й суммации**. В реальной нервной клетке при множестве синапсов и высокой частоте их активации обе формы суммации, временна́я и пространственная, происходят одновременно, устанавливая изменчивый уровень деполяризации, который определяет частоту генерации потенциалов действия в аксоне.

### *Потенциалы действия в дендритах*

! Дендриты тоже могут активно реагировать на деполяризацию открытием $Na^+$- или $Ca^{2+}$-каналов. В результате происходит модификация синаптических потенциалов или же синапсы подвергаются пластическим изменениям.

**Ретроградное (обратное) распространение потенциала действия.** Аксонный холмик рассматривался в качестве места первичного возникновения потенциалов действия (нервных импульсов). Как уже говорилось, от аксонного холмика импульсы активно проводятся далее по аксону. Однако потенциалы действия поступают от аксонного холмика и в обратном направлении: по дендритному дереву происходит **ретроградное распространение** нервных импульсов. Дендриты, схематично представленные на рис. 5.6, могут достигать нескольких миллиметров в длину и интенсивно ветвятся (**рис. 5.7**Б). На рис. 5.7А представлен потенциал действия, вызванный одиночным стимулом в соме пирамидной клетки ЦНС. С небольшой задержкой и несколько сниженный по амплитуде, потенциал действия зарегистрирован и в дендрите. Поскольку в дендритах были блокированы $Na^+$-каналы, дендритный ответ на соматический потенциал действия сильно снизился. В данном случае дендрит был **возбудимым** и, так же как аксон, активно проводил потенциалы действия. Ретроградное распространение импульсов в дендритном дереве играет существенную роль в **пластических изменениях** синапсов (рис. 5.18).

**Кальциевые потенциалы действия.** В дендритах могут генерироваться потенциалы действия (рис. 5.7Б и В). Надпороговый стимул вызывает в дендрите относительно длительный потенциал действия. В соме нейрона при этом регистрируется медленная подпороговая деполяризация (рис. 5.7Б). Если **$Ca^{2+}$-каналы дендритов блокированы ионами кадмия** (рис. 5.7В), реакция дендрита на деполяризующий стимул становится практически электротонической, и соответственно сигнал, поступающий к соме клетки, значительно снижен и замедлен по сравнению с контролем, когда этот дендрит был способен генерировать кальциевые потенциалы действия.

Явления, вызванные в эксперименте стимулирующим импульсом тока, характерны и для естественной синаптической активности, например при взаимодействии ВПСП и ретроградно поступивших потенциалов действия. В это время в дендритах может происходить значительное местное повышение концентрации $Ca^{2+}$, вызывающее изменения их структуры (разд. 5.6) Характер ответов дендрита на деполяризацию зависит от состояния местных $Na^+$-, $Ca^{2+}$- или $K^+$-каналов. Вариабельность местной экспрессии ионных каналов позволяет нейронам ЦНС адекватно реагировать на различные синаптические сигналы.

### *Постсинаптическое и пресинаптическое торможение*

! При постсинаптическом и пресинаптическом торможении блокируется возбуждение; во втором случае снижается либо прекращается высвобождение медиатора.

**Постсинаптическое торможение.** Один из видов взаимодействия синапсов в клетке — это постсинаптическое торможение. Как показано на рис. 5.3Б, во время торможения шунтируются возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП). Тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП) зачастую дополнительно гиперполяризуют мембрану, препятствуя тому, чтобы деполяризация достигла порогового уровня возбуждения.

**Плотность размещения тормозных синапсов на теле нейрона.** В нервной клетке осуществляется временна́я и пространственная суммация ТПСП и ТПСТ друг с другом, а также с ВПСП. Общий результат суммации множества постсинаптических потенциалов определяет частоту потенциалов действия в аксоне. При этом важную роль играет пространственное распределение возбуждающих и тормозных синапсов. Нередко от тормозных синапсов, плотно размещенных на соме недалеко от выхода аксона, зависит, в какой мере повлияет на аксон деполяризация в результате ВПСП, который возникает преимущественно в дендритах.

**Пресинаптическое торможение.** Эта сложная форма торможения осуществляется при непосредственном контакте возбуждающего синапса с **тормозным аксо-аксонным синапсом**. Такое торможение можно продемонстрировать на примере мотонейрона (**рис. 5.8**). Мотонейроны получают функционально важный возбуждающий синаптический **вход от мышечных веретен через посредство афферентных волокон группы Ia** (разд. 7.4). Располагающиеся на мотонейроне окончания Ia-афферентов образуют аксо-аксонные синапсы с окончаниями нервных волокон от **интернейронов**. Если возбуждение этих интернейронов произойдет на несколько миллисекунд раньше, чем

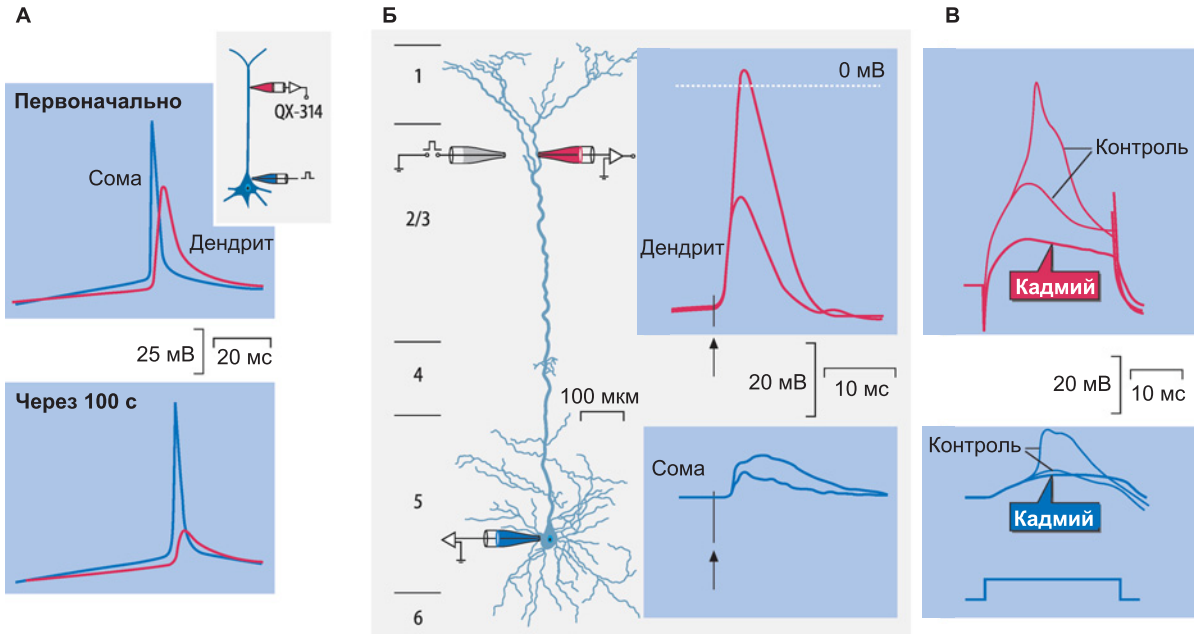



**Рис. 5.7. Активация дендритов. А.** *Слева вверху*: потенциалы действия (ПД) в соме (*синий цвет*) и в дендритах (*красный цвет*) пирамидной клетки неокортекса генерируются в результате пропускания стимулирующего тока через сому с помощью микроэлектрода. От сомы к дендритам с некоторой задержкой поступает ПД, сниженный по амплитуде. *Справа вверху*: на маленькой схеме показано расположение микропипетки с блокатором $Na^+$-каналов QX-314 (*красный цвет*) и стимулирующего микроэлектрода (*синий цвет*). *Слева внизу*: через 100 с после микроаппликации QX-314 к дендритам амплитуда ПД в соме остается неизменной, но в дендритах снижается. Следовательно, проведение ПД к дендритам опосредуют $Na^+$-каналы. (По данным: Stuart и Sakmann, 1994.) **Б.** *Слева*: схема пирамидной клетки (цифры слева от схемы соответствуют слоям неокортекса). Один регистрирующий микроэлектрод подведен к соме (*синий цвет*), другой (*красный цвет*) — к апикальному дендритному дереву; стимулирующий микроэлектрод (бесцветный) находится в слое 2/3. *Справа вверху* (*красный цвет*): стимул вызывает в дендритах подпороговые ВПСП с амплитудой примерно 20 мВ; небольшого усиления стимула достаточно, для того чтобы произошла генерация ПД (см. ответ с превышением уровня 0 мВ). *Справа внизу* (*синий цвет*): при этом в соме регистрируются ВПСП гораздо более низкой амплитуды. **В.** *Вверху* (*красный цвет*): при надпороговом ВПСП в дендритах генерируется ПД (контроль); блокада $Ca^{2+}$-каналов ионами кадмия прекращает ПД. *Внизу* (*синий цвет*): генерация ПД прекратилась в присутствии ионов кадмия. (По данным: Schiller et. al., 1997.)

возбуждение Ia-афферентов, то ВПСП, вызванный Ia-афферентами в мотонейроне, будет заторможен (рис. 5.8А и Б). Как показала регистрация индуцированной пресинаптическим торможением депрессии моносинаптического рефлекса, длительность этого торможения превышала 100 мс (рис. 5.8 В).

Пресинаптическое торможение служит эффективным механизмом регуляции двигательных функций спинного мозга. Его особое преимущество — возможность целенаправленного ингибирования **отдельных синаптических входов** без изменения общей возбудимости клетки. При этом «нежелательную» информацию можно блокировать прежде, чем произойдет интеграция на уровне тела нервной клетки. Функциональная значимость пресинаптического торможения в спинном мозге демонстрируется в эксперименте с блокированием ГАМКергических синапсов антагонистом ГАМК **бикукуллином**: в мышцах начинаются судороги.

При исследовании **механизма торможения** нервных окончаний Ia-афферентов была зарегистрирована значительная **деполяризация**, опосредованная химическими ГАМКергическими синапсами от окончаний интернейронов. Деполяризация **первичных афферентов инактивирует** возбуждающие $Na^+$-каналы на окончаниях Ia-афферентов, тем самым блокируя генерацию потенциалов действия.

### *Гетеросинаптическое облегчение*

> **!** При гетеросинаптическом облегчении (фасилитации) усиливаются одновременно два синаптических входа к нейрону.

**Взаимодействие синаптических входов.** Так же как в случае пресинаптического торможения, взаимодействие двух разных синаптических входов к одному сложному синапсу усиливает возбуждение; это называется **гетеросинаптическим облегчением**. Рассмотрим два примера.

- Первый тип — постсинаптическое облегчение в нейронах симпатических ганглиев. Наряду с другими синаптическими потенциалами там зарегистрированы медленные ВПСП (мВПСП), опосредованные АцХ. Длительность мВПСП может достигать 100 мс. Кроме того, ганглионарная клетка образует синапсы еще и с окончаниями волокон от дофаминергического нейрона. Дофамин, высвобождаемый из этих нервных окончаний, сам по себе не изменяет ионную проводимость постсинаптической мембраны. Однако, действуя **в качестве модулятора, он повышает амплитуду мВПСП** на несколько часов. Этот эффект обусловлен усилением постсинаптической реакции на АцХ.

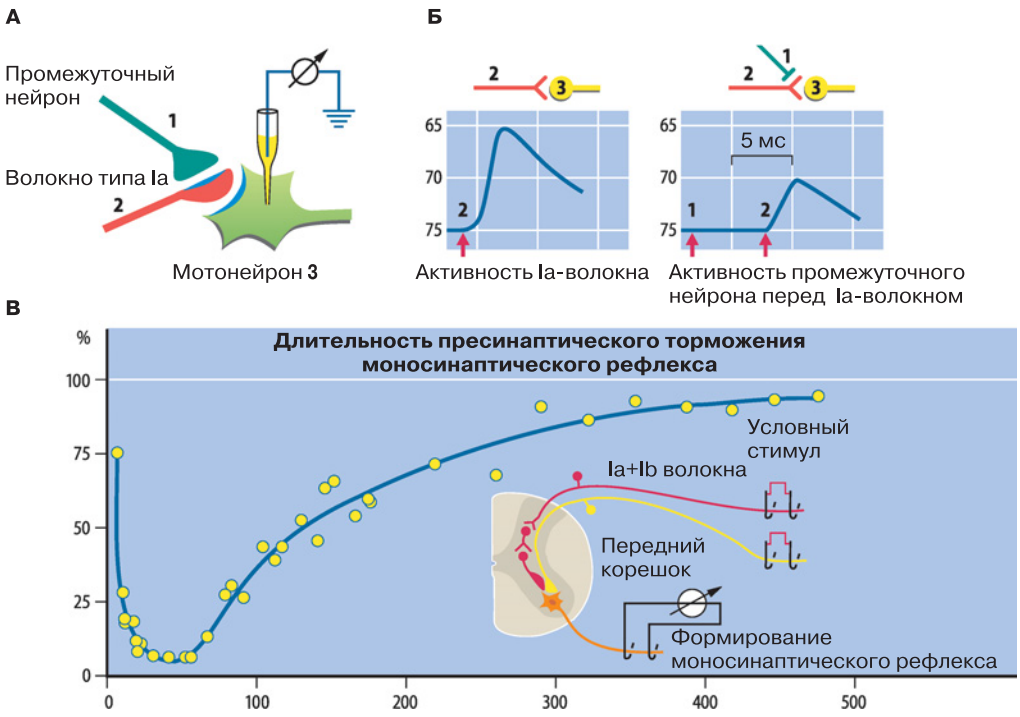



**Рис. 5.8. Пресинаптическое торможение. А.** Эксперимент, демонстрирующий пресинаптическое торможение моносинаптических ВПСП мотонейрона. **Б.** ВПСП после стимуляции гомонимных волокон группы Ia без (*слева*) и после (*справа*) предварительной активации пресинаптических тормозных интернейронов. **В.** Временной ход пресинаптического торможения моносинаптического рефлекса. *На вставке*: схема эксперимента и рефлекторный путь пресинаптического торможения, в который включены по крайней мере два интернейрона. (По данным: Schmidt, 1971.)

■■■ Дофаминовые рецепторы. Различают пять типов рецепторов дофамина, которые через посредство G-белков стимулируют активность аденилатциклазы (рецепторы $D_{1,5}$), либо блокируют ее (рецепторы $D_{2-4}$). Дофамин может инициировать симптомы шизофрении, и блокаторы рецепторов дофамина используются при лечении этого заболевания. В нигростриатной системе дофамин осуществляет главную роль в регуляции двигательных функций (разд. 7.9).

- Второй тип — пресинаптическое облегчение. Оно обнаружено у моллюсков и насекомых, однако, по-видимому, имеет отношение и к физиологии человека. При активации серотонинергических нервных волокон (см. далее) высвобождаемый из них серотонин действует на пресинаптическую мембрану, блокируя $K^+$-каналы. В результате замедляется реполяризация мембраны после потенциала действия (разд. 4.6). Более длительная деполяризация нервных окончаний обеспечивает повышенную секрецию медиатора, иными словами, приводит к пресинаптическому облегчению. Благодаря одновременной активации (коактивации) двух синапсов возрастает также эффективность синаптического пути (рис. 5.16).
- В ЦНС человека серотонин вырабатывается в нейронах ядра шва (*nucleus raphe*), которые посылают проекции в спинной мозг, мозжечок, таламус, гипоталамус, базальные ганглии, лимбическую систему и кору головного мозга. Для серотонина существуют метаботропные, а также ионотропные рецепторы. Пониженное содержание серотонина или ослабление его действия могут способствовать развитию **депрессии**. При усилении действия серотонина или стимуляции рецепторов серотонина наблюдается антидепрессивный эффект.

**Коротко**

**Суммация**

Большинство нейронов несут на себе множество синапсов, потенциалы и токи которых могут суммироваться. Пространственная суммация соответствует объединению реакций, одновременно возникающих в разных синапсах на клетке, временна́я суммация означает взаимодействие реакций, следующих друг за другом с небольшими интервалами в одном и том же синапсе либо в группе соседствующих синапсов.

От аксонного холмика возбуждение распространяется ретроградно, т. е. к дендритам, где в результате возникают потенциалзависимые $Na^+$- или $Ca^{2+}$-токи. Активация дендритов участвует в пластических изменениях синапсов.

**Торможение**

Одна из форм взаимодействия синапсов на отдельном нейроне — это синаптическое торможение. При **постсинаптическом торможении** тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП) гиперполяризуют мембрану, препятствуя тому, чтобы деполяризация достигла порога возбуждения. В случае **пресинаптического торможения** аксо-аксонный синапс ингибирует высвобождение медиатора из возбуждающего пресинаптического окончания.

**Гетеросинаптическое облегчение**

При гетеросинаптическом облегчении аксо-аксонный синапс стимулирует высвобождение медиатора из возбуждающего пресинаптического окончания. Другой вариант состоит в том, что один синапс повышает постсинаптическую эффективность другого синапса.

## 5.4. Механизм высвобождения медиатора, синаптическое облегчение

### *Механизм нейросекреции*

! Высвобождение (экзоцитоз) медиаторов имеет «квантовый» характер; каждый «квант» представляет собой содержимое одного пресинаптического пузырька (везикулы). Процесс экзоцитоза инициируется в результате повышения внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$.

**Кванты медиатора.** Процессы подготовки и высвобождения медиатора из везикулы (рис. 5.1) свойственны для всех известных химических синапсов. Везикулы могут содержать различные медиаторы (рис. 5.4), причем конкретному синапсу чаще соответствует определенный медиатор. Однако кроме классического медиатора, например ГАМК, в везикулах может находиться пептид, модулирующий эффект медиатора. В результате опустошения пузырька возникает квантовый ток и квантовый потенциал (рис. 5.1).

**Входящий $Ca^{2+}$-ток и высвобождение медиатора.** Потенциал действия пресинаптического нервного окончания обеспечивает, после небольшой синаптической задержки, практически синхронный выброс квантов медиатора; в результате в постсинаптической мембране возникает сдвиг потенциала — ВПСП. Временны́е соотношения показаны на **рис. 5.9** для пирамидной клетки мозга, в которой можно регистрировать пресинаптические и постсинаптические токи и сдвиги потенциала. На рисунке наряду с пресинаптическим потенциалом действия и постсинаптическим глутаматергическим ВПСТ наблюдается входящий пресинаптический $Ca^{2+}$-ток, который удается выявить в условиях фармакологической блокады $Na^+$- и $K^+$-токов. Этот входящий $Ca^{2+}$-ток играет ключевую роль в высвобождении медиатора.

**Слияние везикул.** Известно, что при значительном снижении внеклеточной концентрации $Ca^{2+}$ химическая синаптическая передача прекращается;

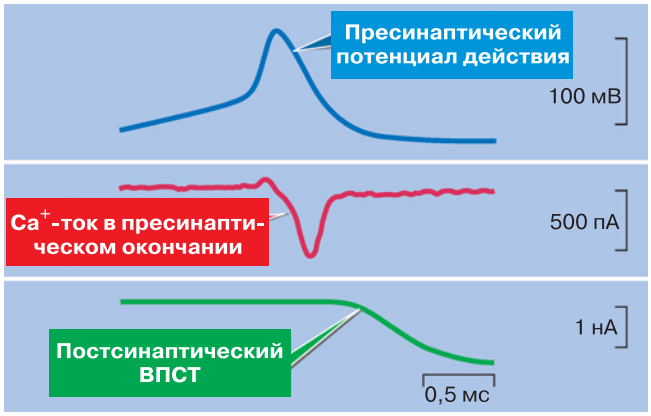



**Рис. 5.9. Синаптическая передача возбуждения в коре головного мозга.** Временной ход пресинаптического потенциала действия (*синим цветом*), входящего пресинаптического $Ca^{2+}$-тока (*красным цветом*) и глутаматергического постсинаптического тока (ВПСТ) (*зеленым цветом*) в синапсе, образованном мшистым волокном на пирамидной клетке САЗ гиппокампа. Задержка между входящим $Ca^{2+}$-током и ВПСТ составляет лишь около 0,5 мс при 34 °C

в случае нервно-мышечного синапса зависимость передачи от концентрации $Ca^{2+}$ характеризуется показателем степени, равным 4. Такая зависимость означает, что кинетика реакции высвобождения кванта медиатора соответствует связыванию четырех ионов $Ca^{2+}$, причем на внутренней стороне пресинаптической мембраны присутствует некий активатор. Вместе с тем активатор зависит от потенциала, т. е. для синхронного высвобождения квантов медиатора требуется не только достаточно высокий уровень внутриклеточного $Ca^{2+}$, но и деполяризация пресинаптической мембраны.

## 5.3. *Ботулизм*

**Симптомы.** Ботулизм — заболевание, вызванное пищевым отравлением токсином анаэробной спорообразующей бактерии *Clostridium botulinum*. Через 24 ч после употребления зараженного продукта нарушается зрение, появляются головокружение и мышечная слабость. В тяжелых случаях при сохранном сенсорном восприятии прекращаются мышечные рефлексы. Мышечная слабость приводит к апноэ.

**Патобиохимия.** Ботулинические токсины — относительно большие белковые молекулы, включающие в себя тяжелые и легкие цепи. Легкие цепи специфически расщепляют в определенных участках компоненты **механизма экзоцитоза**, такие как SNAP-25 и синаптобревин. Биологическая активность токсинов очень высока; при оральном употреблении достаточно нескольких наногramмов для развития симптомов тяжелого отравления. Инъекции малых доз токсинов вызывают местные эффекты.

Препараты ботулинических токсинов применяют в клинической практике, например в случае кривошеи (для устранения мышечного спазма), при патологической потливости или аномально обильном слюноотделении, а также с целью устранения непереносимой боли (экспериментальные данные). Ботулинотерапия получила популярность в косметологии для коррекции морщин на лице (как результат расслабления мимических мышц).

Известен **жизненный цикл везикул** (**рис. 5.10**А). Некоторые везикулы, заполненные медиатором, могут размещаться непосредственно в **активных зонах** поблизости от внутренней стороны пресинаптической мембраны — так называемый докинг или молекулярная стыковка (рис. 5.1). С участием цитоплазматических и мембранных белков формируется **SNARE-комплекс**; его компонентами являются белок везикулярной мембраны синаптобревин и два белка пресинаптической мембраны — синтаксин и SNAP-25 (рис. 5.10Б). С ионами $Ca^{2+}$ может связываться везикулярный белок **синаптотагмин** (но не компонент SNARE-комплекса); затем, по-видимому, путем взаимодействия со SNARE-комплексом или липидами пресинаптической мембраны этот белок инициирует экзоцитоз — слияние везикулы с мембраной.

Клетку можно рассматривать как электрическую цепь, каждый элемент которой состоит из конденсатора и резистора (рис. 4.19), а общая емкость пропорциональна площади мембраны. **Слияние плазматической мембраны с везикулами** увеличивает ее площадь и одновременно возрастает **мембранная емкость**, которую можно измерить (рис. 5.10В). Показано, что при слиянии с везикулами емкость клеток мозгового вещества надпочечников мгновенно возрастала в соответствии с рассчитанной суммарной площадью мембран везикул. Параллельно было зарегистрировано высвобождение медиатора. Пустые везикулы подвергаются эндоцитозу при участии цитоплазматических белков (таких как динамин и клатрин), затем вновь заполняются медиатором.

## 5.4. *Столбняк (Tetanus)*

**Патогенез**. Заболевание вызывают анаэробные спорообразующие бактерии *Clostridium tetani*. В инфицированной ране они вырабатывают тетанотоксин, который путем ретроградного аксонного транспорта поступает в мотонейроны. Попадая в результате трансцитоза в тормозные интернейроны, токсин разрушает пресинаптический белок синаптобревин (рис. 5.10В). Таким образом прекращается высвобождение тормозного медиатора глицина.

**Симптомы**. Наблюдаются нарастающая малоподвижность мышц и судороги вплоть до опистотонуса (разгибательной судороги) при сохранном сознании. Симптомы в определенной степени сходны с признаками отравления стрихнином, блокатором рецепторов глицина.

**Лечение**. С помощью хирургического вмешательства и приема антибиотиков (пенициллина и тетрациклина) следует исключить возможность размножения столбнячной бактерии в организме. Кроме того, применяются анатоксин (противостолбнячный человеческий иммуноглобулин) и токсоид (инактивированный токсин). В тяжелых случаях назначают седативные средства и миорелаксанты; при необходимости — искусственную вентиляцию легких. Для профилактических целей разработаны противостолбнячные вакцины.

**Квантовые токи.** Считается, что в нервно-мышечном синапсе при слиянии мембраны везикул с пресинаптической мембраной содержимое везикулы быстро и полностью выходит наружу. При этом длительность квантовых постсинаптических токов соответствует среднему времени разряда ионных каналов (рис. 5.12). Для глутаматергических квантовых токов характерна гораздо более значительная продолжительность, чем время разряда ионных каналов, что соответствует длительному поддержанию высокой концентрации медиатора. Согласно более новым данным, в определенных синапсах **содержимое везикул высвобождается не полностью** вследствие того, что трансмембранная пора попеременно открывается и закрывается в течение нескольких миллисекунд, аналогично поведению постсинаптического ионного канала. Таким образом, везикула может обеспечивать высокую концентрацию медиатора в течение нескольких миллисекунд, благодаря чему спад ВПСТ замедляется.

## *Синаптическое облегчение и синаптическая депрессия*

! Если пресинаптическое нервное окончание подвергается деполяризации с небольшими интервалами, то может происходить облегчение или депрессия. Это объясняется увеличением или уменьшением секреции медиатора соответственно.

**Синаптическое облегчение.** После описания квантового высвобождения медиатора следует перейти к синаптическому механизму не менее существенному, чем **суммация** и **торможение**, — **синаптическому облегчению** и **синаптической депрессии** (**рис. 5.11**). Если деполяризация пресинаптического нервного окончания произойдет дважды в течение 5 мс, то второй постсинаптический ВПСТ окажется почти в два раза выше, чем первый (рис. 5.11А). Облегчающий эффект предшествующего импульса (предимпульса) суммируется в ходе серии стимулов (рис. 5.11Б) и сохраняется после ее окончания. Небольшая тестовая деполяризация без предимпульса высвобождает в среднем 0,23 кванта на импульс (рис. 5.11Б, *вверху*). Через 20 мс после серии импульсов средний уровень высвобождения составил уже 1,03 кванта на импульс (рис. 5.11Б, *внизу*); это соответствует **посттетанической потенциации** высвобождения медиатора примерно в 4,5 раза. При увеличении импульсного интервала потенциация ослабевает, однако по прошествии 50 мс она уменьшалась не более чем в два раза.

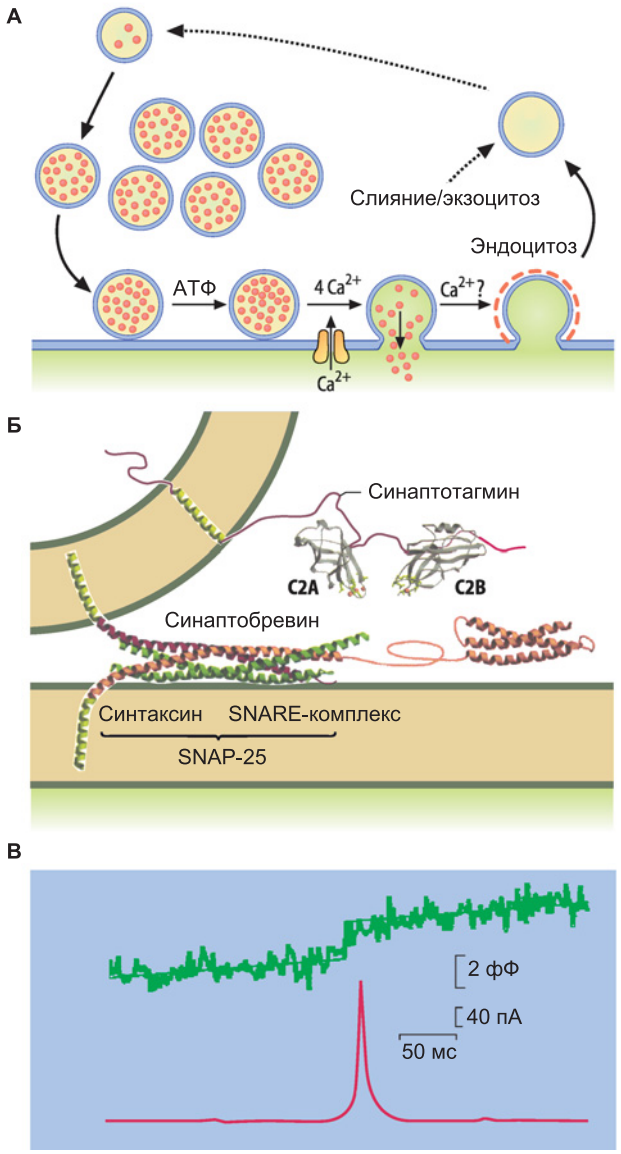



**Рис. 5.10. Экзоцитоз и эндоцитоз синаптических везикул в нервном окончании. А.** Жизненный цикл везикул. Красные «частицы», заполняющие везикулы, соответствуют «квантам» медиатора. Слияние везикул с пресинаптической мембраной инициируется входящим $Ca^{2+}$-током. **Б.** Везикулярный белок синаптобревин образует **SNARE-комплекс** вместе с двумя белками пресинаптической мембраны (синтаксином и SNAP-25). Вероятно, сенсором $Ca^{2+}$ является синаптотагмин. **В.** *Вверху*: при слиянии везикул резко возрастала электрическая емкость клеток мозгового вещества надпочечников в соответствии с рассчитанной суммарной площадью мембран везикул. *Внизу*: высвобождение медиатора, зарегистрированное одновременно

Поскольку облегчение представляет собой усиление секреции квантов медиатора, оно имеет пресинаптическое происхождение. Согласно общему мнению исследователей, механизм этого явления основан на «остаточном кальции». Во время деполяризации в нервное окончание входят ионы

$Ca^{2+}$ и их внутриклеточная концентрация ($[Ca^{2+}]_i$) повышается (рис. 5.10), затем в результате процессов транспорта и метаболизма возвращается к уровню покоя. Однако, если еще до возвращения $[Ca^{2+}]_i$ к этому уровню произойдет вторая деполяризация, прирост $[Ca^{2+}]_i$ начнется на фоне уже повышенной $[Ca^{2+}]_i$ и результат будет выше, чем после первой деполяризации. Поскольку зависимость числа высвобождаемых квантов медиатора от $[Ca^{2+}]_i$ характеризуется показателем степени, равным 4, даже небольшое повышение $[Ca^{2+}]_i$ сопровождается заметным облегчением.

**Облегчение — возможный механизм развития кратковременной памяти.** В разных синапсах степень облегчения различна. В синапсах ЦНС часто встречается сильное облегчение. Одиночный пресинаптический потенциал действия едва ли вызовет в них секрецию многих квантов медиатора, тогда как даже короткие серии последовательных импульсов будут гораздо эффективнее. При облегчении нервное окончание проявляет своего рода **память**: предшествующее событие сохраняет свое влияние (последействие) в течение нескольких сотен миллисекунд. В некоторых синапсах облегчение продолжается несколько минут. Вероятно, синаптическое облегчение может быть первым этапом кратковременной памяти, на основе которого затем развиваются процессы долговременной памяти (разд. 10.3).

**Синаптическая депрессия.** Продолжительные высокочастотные серии возбуждающих импульсов могут инициировать в нервных окончаниях процесс, противоположный облегчению, — депрессию. При этом **уменьшается число квантов медиатора** в расчете **на один пресинаптический потенциал действия**. Детальный механизм неясен: одно из предположений — истощение запаса везикул, заполненных медиатором. В случае высокой частоты импульсов возможен прерывистый блок проведения возбуждения в разветвлениях аксона. Во многих синапсах выделенный медиатор ретроградно блокирует нервное окончание, что при высокой частоте ведет к депрессии высвобождения. Депрессия, вызванная повторяющейся активацией синаптического пути, может выполнять защитные функции, а также, в качестве «привыкания» (термин, заимствованный из поведенческой психологии), может, вероятно, составлять основу процессов научения и памяти (разд. 10.1).

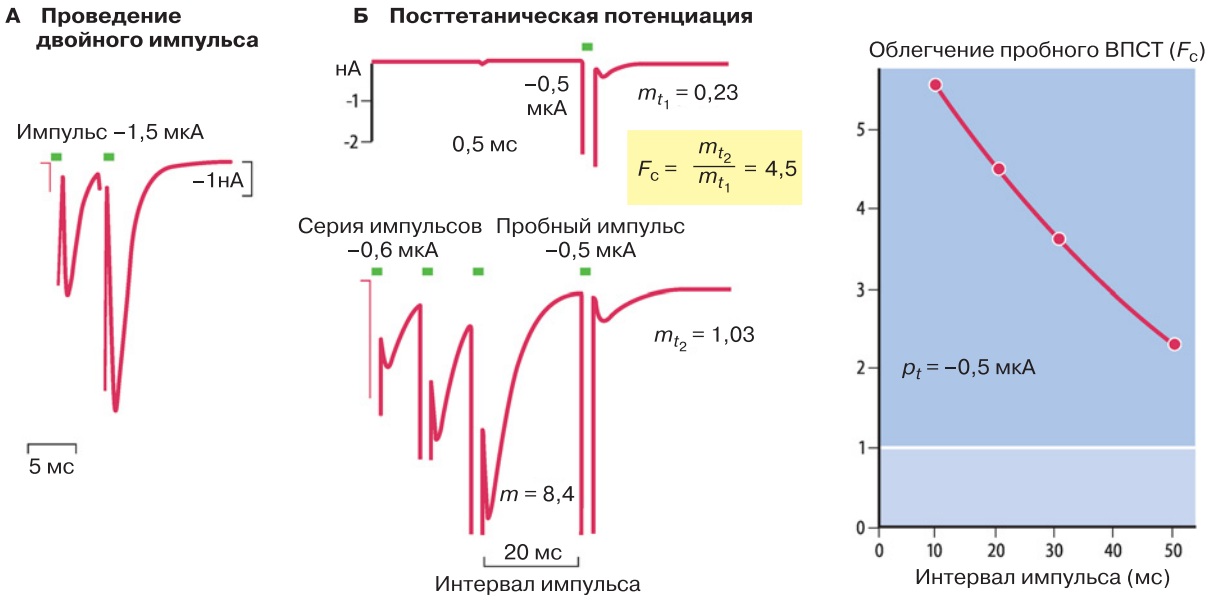



**Рис. 5.11. Синаптическое облегчение. А.** Облегчение при сдвоенных стимулах. Первый электрический стимул, деполяризующий нервное окончание (нервно-мышечный синапс лягушки), вызвал ПКП с амплитудой примерно –3,5 нА. Второй пресинаптический стимул такой же силы, поданный через 5 мс после первого, инициировал ПКП, амплитуда которого оказалась в 2 раза выше, чем при первом стимуле. **Б.** Посттетаническая потенциация. *Слева вверху*: зеленой меткой обозначен артефакт от одиночного стимула силой 0,5 мкА (*линии вниз-вверх*). Этим стимулом был инициирован одиночный тестовый ПКП (1-й ПКП), квантовый состав которого ($m_{t_1}$) составил в среднем 0,23 кванта. *Слева внизу*: когда 2-й тестовый ПКП регистрировали через 20 мс после серии из трех стимулов (обозначены *зелеными метками*), то его квантовый состав ($m_{t_2}$) был равен 1,03. Облегчение тестового ПКП рассчитывалось как соотношение между квантовым составом тестового ПКП после серии из трех стимулов (три ПКП) и при одиночном стимуле: $F_c$ = 1,03/0,23 = 4,5 (см. вставку). *Справа*: представлена зависимость облегчения тестового ПКП от интервала стимулов. (По данным: Dudel et. al., 2001.)

**Коротко**

**Квантовое высвобождение медиатора**

В нервном окончании медиатор накапливается в синаптических пузырьках (везикулах). В результате повышения внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$ содержимое везикул высвобождается путем экзоцитоза в виде квантов, и в постсинаптической мембране генерируются «квантовые потенциалы». Медиатор выделяется из везикул примерно через 1 мс после деполяризации нервного окончания. Затем происходит эндоцитоз пустых везикул и их заполнение медиатором. Таким образом в нервном окончании совершается жизненный цикл везикул.

**Облегчение и депрессия**

Если деполяризующие импульсы следуют друг за другом с короткими интервалами, развивается **облегчение**. Первый деполяризующий импульс открывает $Ca^{2+}$-каналы, после чего в пресинаптическом окончании сохраняется «остаточно» повышенная концентрация $Ca^{2+}$. При следующем деполяризующем импульсе внутриклеточная концентрация $Ca^{2+}$ достигает более высокого уровня, так что высвобождение медиатора увеличивается. Более продолжительные высокочастотные серии импульсов могут вызывать феномен, противоположный облегчению, а именно синаптическую **депрессию**.

## 5.5. Синаптические рецепторы

### *Ионотропные рецепторы*

! Ионные каналы непосредственного сопряжения с лигандом составляют единую молекулу с рецептором; иными словами, это ионотропные рецепторы.

**Рецепторные каналы, или ионотропные рецепторы.** Их макромолекула объединяет функции связывания с агонистом и активации ионного канала. Такого рода «быстрыми» синаптическими рецепторами обладают концевые пластинки (рис. 5.1), большинство глутаматергических синапсов, а также тормозные глицинергические и ГАМКергические синапсы.

**Никотиновые ионотропные рецепторы концевой пластинки.** Взаимодействие рецептора с агонистом (А) наиболее подробно изучено на активируемых ацетилхолином (АцХ) ионных каналах концевой пластинки, которые связываются с двумя молекулами АцХ. Деятельность такого канала представлена на **рис. 5.12**А.

Верхняя запись на схеме отражает открывание канала при связывании с двумя молекулами агониста ($A_2O$). Открывание каналов происходит с короткими интервалами в виде разрядов; при этом молекулы каналов подвергаются **быстрой конформационной перестройке** из открытого состояния $A_2O$ в закрытое состояние $A_2R$ и обратно (рис. 5.12А). Такого рода разряды характерны для всех ионных каналов, непосредственно сопряженных с лигандами, например для потенциалзависимых $K^+$-каналов; это прямая химическая синаптическая передача.

### *Десенситизация (десенсибилизация)*

! Ионные каналы непосредственного сопряжения с лигандами (ионотропные рецепторы) десенситизируются в присутствии медиатора: вероятность открывания канала снижается с течением времени.

**Десенситизация (десенсибилизация) АцХ-рецепторов.** При аппликациях АцХ с короткими интервалами вероятность открывания рецепторов неизменна только при концентрации АцХ примерно 2 мкмоль/л; при высоких концентрациях АцХ частота открытого состояния каналов вначале достигает максимума, а затем быстро снижается. Десенситизация означает закрывание каналов, т. е. переход из состояния $A_2O$ к состоянию $A_2D$ (на рис. 5.12А это состояние не обозначено). Переход осуществляется при концентрации АцХ, равной 1 ммоль/л, с постоянной времени 20–50 мс (рис. 5.12Б).

**5.5. *Ночная лобная эпилепсия***

**Симптомы.** Семейная ночная лобная эпилепсия — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Во время 1-й и 2-й фаз медленного сна (рис. 9.4) возникают серии коротких приступов гипермоторных актов. Заболевание может дебютировать практически в любом возрасте — от раннего детского до позднего зрелого возраста. Возможна генерализация пароксизмов, вплоть до потери сознания.

**Патогенез.** У пациентов выявлены мутации генов никотиновых АцХ-рецепторов. Мутациям подвержены гены, кодирующие наиболее распространенный тип нейронных никотиновых АцХ-рецепторов. Некоторые из этих мутаций становятся причиной ускоренной десенситизации рецепторов (рис. 5.12), однако неясно, каким образом это ассоциировано с приступами судорог.

**Лечение.** Часть пациентов благоприятно реагируют на противосудорожный препарат карбамазепин, но механизм действия до конца не изучен.

Вероятность открывания каналов быстро достигает максимума при высокой концентрации АцХ (1 ммоль/л) и падает при снижении концентрации (рис. 5.12Б). При низкой концентрации АцХ спад вероятности открывания каналов более значителен, чем следовало ожидать в том случае, если бы он был пропорционален концентрации АцХ; это объясняется связыванием двух молекул АцХ при

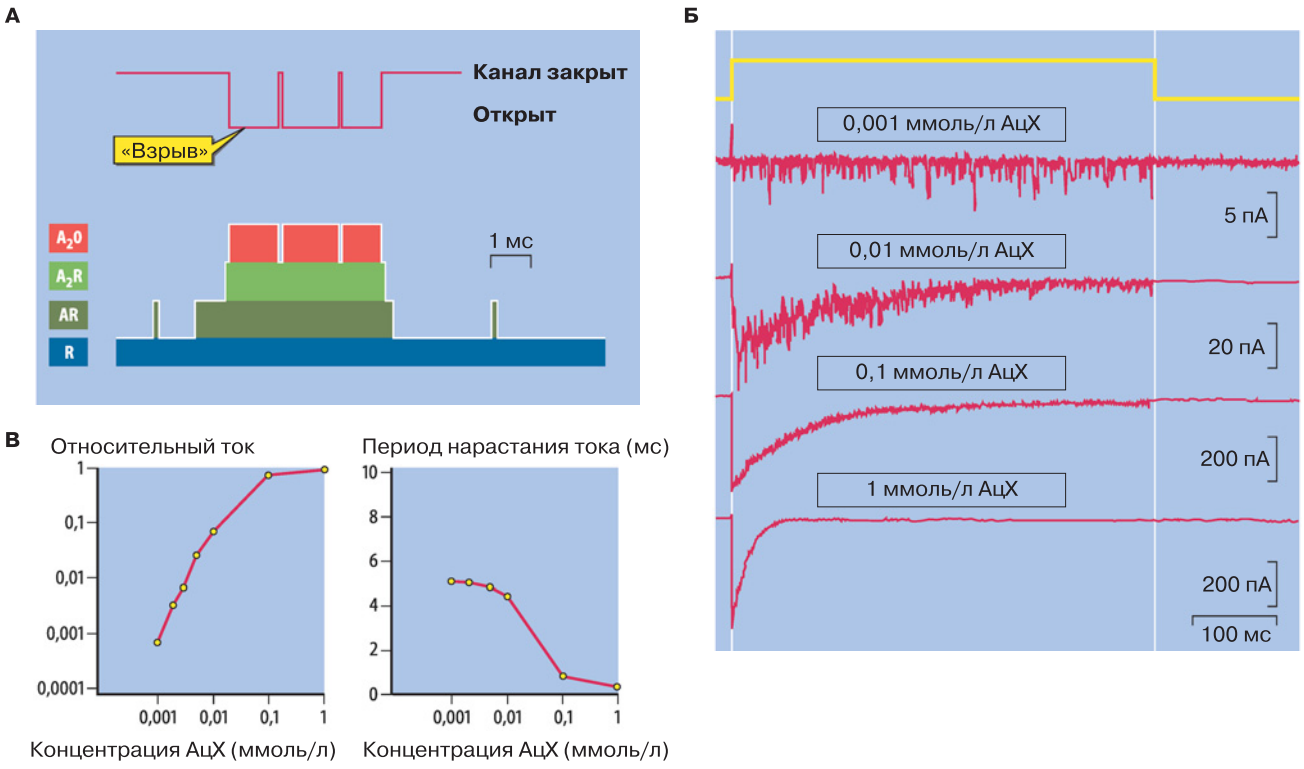



**Рис. 5.12. Кинетика каналов никотиновых рецепторов АцХ. А.** Состояние канала никотинового АцХ-рецептора прослеживается от уровня покоя (R) к связыванию сначала одной молекулы АцХ (AR). Когда рецепторный канал связывается с двумя молекулами АцХ ($A_2R$), его состояние начинает осциллировать между $A_2R$ и открытым состоянием $A_2O$ (показано *красным*). Только при состоянии $A_2O$ можно зарегистрировать открывания канала, имеющие групповой характер, в виде *разрядов* (*верхняя часть рисунка*). Переходы между состояниями и их продолжительность характеризуются специфическими вероятностями. **Б.** Активация никотиновых рецепторов/каналов на участке мышечной мембраны мыши; использован метод фиксации потенциала микроучастка мембраны пэтч-кламп (*patch-clamp*) при конфигурации «наружной стороной наружу» (*outside-out*). Участок мембраны подвергается воздействию АцХ в концентрациях от 0,001 до 1 ммоль/л в течение 0,5 с. При концентрации АцХ 0,001 мМ обычно открывается только один канал (максимум 3 канала одновременно); при концентрации АцХ 1 мМ все каналы участка мембраны (примерно 250) открываются менее чем за 1 мс. **В.** Графики зависимости тока от концентрации АцХ; слева — относительные значения тока, справа — время нарастания тока

открытии канала (рис. 5.12В). Время достижения первоначального максимума зависит от концентрации АцХ.

**Десенситизация (десенсибилизация) других каналов.** Десенситизация свойственна всем лигандуправляемым каналам; ее скорость существенно различается для каналов разного типа. Видимо, десенситизация — это **механизм предотвращения слишком сильной и продолжительной активации синапсов**. С этой точки зрения десенситизация аналогична инактивации $Na^+$-каналов.

**Установлена аминокислотная последовательность АцХ-активируемого канала** двигательной концевой пластинки, получившего известность как **никотиновый ацетилхолиновый** рецептор (по названию специфического агониста). Рецептор имеет молекулярную массу 268 000 и состоит из пяти близких по размеру и другим характеристикам субъединиц, окружающих центральную пору. Некоторые другие лигандуправляемые каналы сходны с никотиновым рецептором по структуре; вероятно, эти молекулы родственны. Среди разнообразных каналов существует много вариантов структуры, определяющих различие свойств каналов, в частности спектры действия агонистов и антагонистов.

### *Лигандуправляемые анионные каналы*

> **!** Ионные каналы $ГАМК_A$-рецепторов и глицинергических рецепторов пропускают ионы $Cl^-$ и $HCO_3^-$ и обычно реализуют торможение.

**Комплексы ионного канала с $ГАМК_A$-рецептором либо рецептором глицина** принадлежат к тому же семейству, что и рецепторные каналы, активируемые АцХ, однако они проницаемы не для катионов, а для анионов ($Cl^-$ и $HCO_3^-$); при их от-

крывании обычно происходит торможение. Каналы рецепторов глицина обеспечивают в спинном мозге **возвратное торможение** α-мотонейронов клетками Реншоу. Каналы рецепторов состоят из α- и β-субъединиц.

Функция глицинергического рецепторного канала нарушается при замене в α-субъединице определенной аминокислоты около участка связывания. В случае мутации αK276E уменьшается крутизна кривой дозозависимости эффекта глицина, а график смещается вправо (**рис. 5.13**, *слева*). На рисунке *в центре* также видно, что время открытого состояния канала укорачивается. Таким образом, эта мутация изменяет как связывание рецептора с агонистом, так и кинетику канала. Подбирая кинетические схемы реакций для такого рода данных, можно выявить влияние на конкретный элемент структуры рецепторного канала (на участок связывания либо на пору). Что касается нашего примера, то, несмотря на близость мутации к участку связывания агониста (рис. 5.13, *справа*), изменились процесс открывания канала и кинетика поры. Такая мутация обнаружена у пациентов со стартл-синдромом, или гиперэкплексией. Это редкое наследственное неврологическое заболевание, при котором повышен мышечный тонус и вследствие недостаточного спинального торможения возможна избыточная реакция на испуг.

### *Глутаматергические рецепторные каналы*

**!** Многие глутаматергические синапсы имеют одновременно два типа рецепторных каналов.

**NMDA-рецепторы и AMPA/каинатные рецепторы**. Глутаматергические рецепторные каналы получили названия по специфическим агонистам: N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDA-тип) и AMPA/каинатные рецепторы (A/K-рецепторы, или не-NMDA-тип) (**рис. 5.14**А). NMDA-рецепторы не открываются при отрицательных значениях мембранного потенциала, так как их пора блокирована ионами $Mg^{2+}$. NMDA-рецепторы обладают высоким сродством к глутамату и на изменения концентрации глутамата отвечают медленнее, чем AMPA/каинатные рецепторы. При деполяризации мембраны ионы $Mg^{2+}$ вытесняются из NMDA-рецепторных каналов и эти каналы открываются. Отсюда понятно, почему длительность ВПСТ различается при мембранных потенциалах +40 и −60 мВ (рис. 5.14А, *слева*). CNQX, антагонист не-NMDA-рецепторов, блокирует быстрый компонент ВПСТ (рис. 5.14А, *справа*).

### 5.6. *Эксайтотоксичность*

**Патогенез.** Возбуждающие аминокислоты (в первую очередь рассматривается глутамат) в высоких концентрациях могут повреждать нервную систему, вплоть до гибели клеток ЦНС. Избыточное высвобождение глутамата возможно при эпилепсии, черепно-мозговой травме, гипоксии, ишемии мозга. Токсический эффект может инициировать пищевой глутамат, например добавленный в качестве приправы (синдром китайского ресторана). Наконец, подобным действием могут обладать агонисты рецепторов глутамата, например домоат (случаи отравления амнестическим ядом моллюсков).

Гиппокамп — это область нашего мозга, наиболее чувствительная к возбуждающим нейротоксинам. Вероятно, повреждение ткани, вплоть до гибели клеток, происходит вследствие избыточного входа $Ca^{2+}$ при **аномальной активации рецепторов глутамата**. В опытах на животных показано, что антагонисты рецепторов глутамата ослабляют эксайтотоксичность.

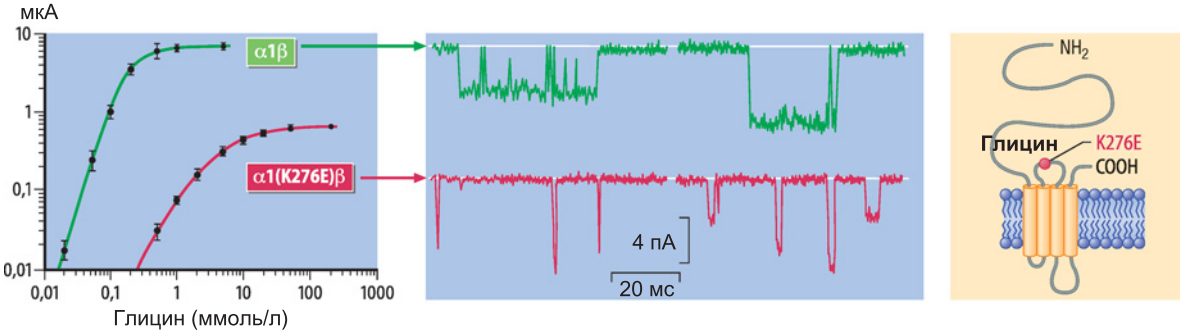



**Рис. 5.13. Нарушение функции ионного канала вследствие замены аминокислоты в молекуле глицинергического рецептора.** Графики дозозависимости эффекта глицина (*слева*) и записи ионных токов через одиночные каналы (*в центре*). Зеленым цветом показана норма, красным — последствия мутации. *Справа*: схема одной из 5 субъединиц рецептора глицина, которая состоит из 4 трансмембранных частей, внутриклеточной петли и двух внеклеточных компонентов — большого глобулярного $NH_2$-конца белка и короткого COOH-конца. При замене аминокислоты в позиции 276 эффект глицина уменьшается. В результате спинальное торможение становится слабее, что приводит к избыточным реакциям на испуг

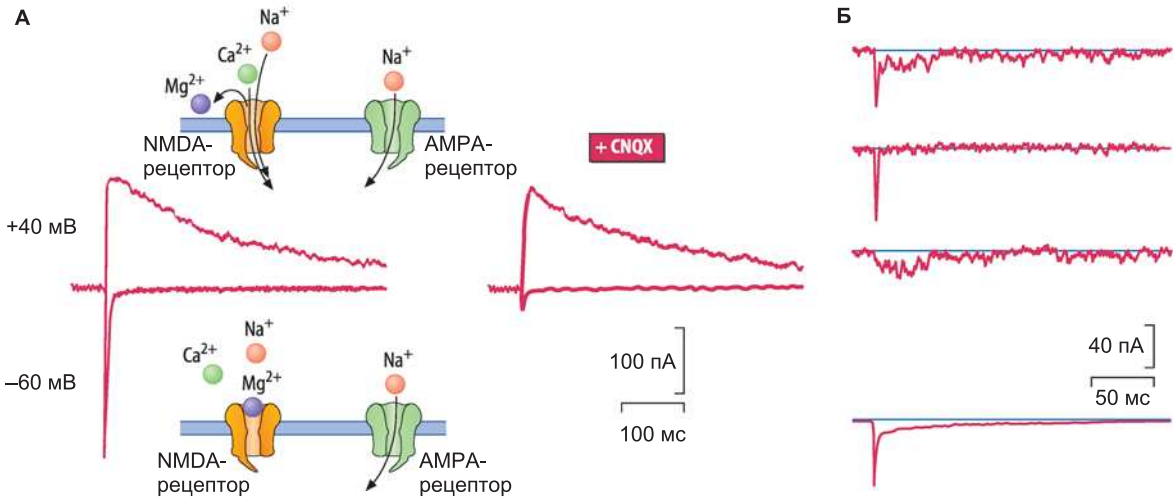



**Рис. 5.14. Компоненты глутаматергического ВПСТ. А.** *Слева*: при –60 мВ наблюдаются только быстрые отрицательные не-NMDA-компоненты, а канал NMDA-рецепторов блокирован ионами $Mg^{2+}$. При положительном значении потенциала фиксации (+40 мВ) генерируются ВПСТ благодаря участию NMDA-рецепторов. *Справа*: CNQX блокирует глутаматергические рецепторы не-NMDA-типа. (По данным: Hestrin, 1992.) **Б.** Квантовые токи пирамидной клетки гиппокампа в среде без $Mg^{2+}$. *Вверху*: записи ионных токов. *Внизу*: усредненная запись

**Молчащие синапсы.** Неспособность ионного канала из-за магниевой блокады генерировать ВПСТ при отрицательных значениях мембранного потенциала свойственна только синапсам с рецепторами NMDA-типа. Так называемые «молчащие синапсы» можно «разбудить» (см. Долговременная потенциация) путем включения в мембрану рецепторов не-NMDA-типа. Определенные компоненты квантового тока зависят от присутствия рецепторов NMDA- либо не-NMDA-типа (рис. 5.14Б). Ионные токи, представленные на рисунке, зарегистрированы в среде без $Mg^{2+}$.

### *Рецепторы непрямого сопряжения с лигандом*

! В случае ионных каналов непрямого сопряжения с лигандом при связывании медиатора с рецептором активируются G-белки на внутренней стороне клеточной мембраны. G-белки открывают канал либо напрямую, либо при участии *вторичного посредника*, либо через влияние на метаболические процессы.

**Мускариновый ацетилхолиновый рецептор.** Этот рецептор взаимодействует с АцХ, который высвобождается из окончаний блуждающего нерва в миокарде. В результате открываются $K^+$-каналы и прекращается спонтанная генерация возбуждения в синусовом узле. Рецептор называется мускариновым, поскольку здесь, так же как во многих холинергических синапсах вегетативной нервной системы, специфическим агонистом является мускарин (в отличие от никотиновых рецепторов двигательной концевой пластинки). В экспериментах с регистрацией трансмембранных токов в изолированных

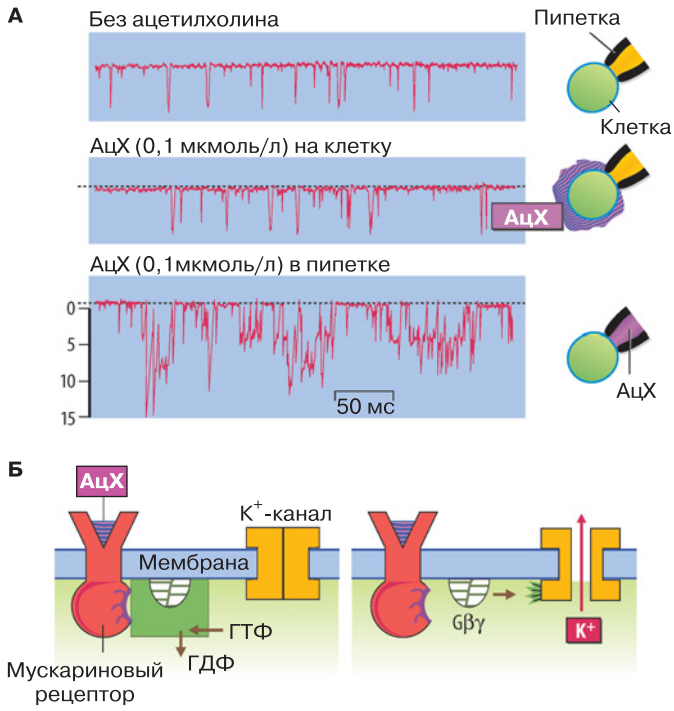



**Рис. 5.15. Действие АцХ на мускариновые рецепторы в миокарде. А.** Ионные токи регистрируются только в участке мембраны, втянутом в кончик микропипетки (метод пэтч-кламп, конфигурация «контакт с клеткой»). При добавлении АцХ снаружи от пипетки эффект отсутствует. АцХ, введенный в пипетку, воздействует непосредственно на мембрану, и число открываний $K^+$-каналов резко возрастает. **Б.** Схема взаимодействия АцХ с мускариновым рецептором. При связывании мускаринового рецептора с АцХ активируется G-белок, βγ-субъединица которого диффундирует в $K^+$-канал на внутренней поверхности мембраны, инициируя его открывание

клетках миокарда при аппликации АцХ выявлены $K^+$-токи (**рис. 5.15**А).

При связывании АцХ с **мускариновым рецептором** активируется **G-белок** на внутренней стороне клеточной мембраны. В результате внутриклеточный ГТФ расщепляется до ГДФ и фосфата. G-белок распадается на βγ- и α-субъединицы. βγ-Субъединица диффундирует во внутриклеточный слой мембраны и там связывается с $K^+$-каналом. Через 30–100 мс после связывания АцХ с рецептором $K^+$-канал открывается; задержка обусловлена диффузией βγ-субъединицы ближе к каналу.

**Связывание при участии вторичных посредников** (*second messengers*). $K^+$-канал мускаринового рецептора открывается при связывании АцХ с βγ-субъединицей G-белка (рис. 5.15). Синаптические рецепторы, сопряженные с G-белком, могут осуществлять свои функции также при участии цитоплазматических вторичных посредников — цАМФ или $IP_3$ (разд. 2.3).

Примером служит β-адренергическая передача в синапсах симпатического нерва в миокарде. При связывании медиатора норадреналина с β-адренорецептором происходит запуск сигнального каскада с образованием цАМФ. Протеинкиназа А, активированная цАМФ, фосфорилирует $Ca^{2+}$-каналы, повышая вероятность их открывания. В результате входа $Ca^{2+}$ увеличивается частота импульсов, генерируемых водителем сердечного ритма (пейсмекером) и соответственно возрастает частота сокращений сердца.

**Ионотропное и метаботропное действие лигандов.** При повышении внутриклеточной концентрации ионов $Ca^{2+}$ вследствие их входа из внешней среды либо поступления из саркоплазматического ретикулума возрастает сократительная сила миофибрилл. Постсинаптический эффект, опосредуемый G-белком, может быть реализован благодаря различным механизмам, таким как открывание ионных каналов или повышение сократительной силы миофибрилл. Прямое влияние на ионные каналы, вызывающее их открывание, называется **ионотропным**, а непрямое влияние через изменения внутриклеточных функций — **метаботропным**.

### *Газообразные медиаторы*

**!** Посредником между синаптическими рецепторами и каналами или другими функциональными структурами может служить оксид азота (NO).

Благодаря выделению оксида азота (NO) из клеток эндотелия осуществляется расслабление гладких мышц кровеносных сосудов (разд. 28.5). Кроме того, NO служит медиатором в межнейронных синапсах. Реакцию синтеза NO из аргинина катализирует синтаза оксида азота (**NO-синтаза**, NOS), ассоциированная с кальмодулином. Инициатором синтеза NO служит повышение концентрации $Ca^{2+}$ в клетках, например при открывании ионных каналов возбуждающих глутаматергических синапсов в ЦНС или в результате высвобождения $Ca^{2+}$ из внутриклеточных запасов, опосредуемого инозитолтрифосфатом ($IP_3$). Когда $Ca^{2+}$ связывается с кальмодулином, возрастает активность NOS и при взаимодействии NOS с аргинином образуется NO. Оксид азота очень быстро распространяется в клетках, а также может **диффундировать** через плазматическую мембрану в межклеточное пространство; среднее время полужизни NO составляет не более 5 с. В соседних клетках NO активирует **гуанилатциклазу**, обеспечивающую синтез медиатора цГМФ из ГТФ. В свою очередь, цГМФ регулирует открывание или закрывание ионных каналов, а также активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы (аналогично влиянию цАМФ). Кроме того, цГМФ способствует секреции квантов медиатора из нервных окончаний. Вызываемое NO расширение сосудов можно рассматривать в качестве физиологической основы для визуализации активных областей головного мозга с использованием метода функциональной магнитно-резонансной томографии.

**Коротко**

**Лигандуправляемые ионные каналы**

Существуют различные типы трансмембранных ионных каналов, управляемых лигандами. В ионных каналах непосредственного сопряжения с лигандами связывание медиатора с постсинаптическим рецептором приводит к открыванию ионных каналов, принадлежащих этому рецептору (например, никотиновый АцХ-рецептор). В каналах непрямого сопряжения с лигандами связывание медиатора с рецептором приводит к активации G-белка. G-белок либо связывается с молекулой канала (например, мускариновый АцХ-рецептор), либо воздействует на молекулы канала опосредованно через ферментные цепи и вторичные мессенджеры, такие как цАМФ или NO (например, адренергическая передача). Наряду с ионотропным эффектом (открывание канала) осуществляется метаботропное влияние лигандов на внутриклеточные функции через вторичные мессенджеры.

## 5.6. Синаптическая пластичность

### *Долговременная потенциация*

**!** Долговременная потенциация соответствует продолжительному повышению эффективности синаптической передачи.

**Возможные механизмы научения.** Основополагающую способность даже примитивных нервных систем составляет научение, т. е. изменение реакции нервной системы на основе опыта.

Более подробно о научении пойдет речь в гл. 10. Здесь же будут рассмотрены два типа синаптических реакций — **долговременная потенциация** (ДВП) и **долговременная депрессия** (ДВД), которые обсуждаются в качестве возможных клеточных механизмов научения. ДВП исследована, в частности, в пирамидных клетках гиппокампа. Для ее развития требуется мощная активация синаптического входа этих клеток высокочастотной серией импульсов, после которой синаптическая передача с этого входа может продолжаться целыми днями.

**Долговременная потенциация.** ДВП выявлена в глутаматергических синапсах. Например, на дендритных шипиках пирамидных клеток находятся глутаматергические рецепторы **NMDA-типа**, а также **AMPA/каинатного типа** (А/К-типа), т. е. **не-NMDA-типа**. Одиночный импульс от афферентного нерва вызывает высвобождение глутамата в достаточном количестве для открывания каналов А/К-типа (**рис. 5.16**, *слева*). Что касается каналов NMDA-типа, то они не открываются, потому что блокированы ионами $Mg^{2+}$ (рис. 5.14). В ответ на такой импульс возникает ВПСП сравнительно небольшой амплитуды. Когда от афферентных аксонов поступает более продолжительная серия импульсов (рис. 5.16, *справа*), концентрация глутамата в шипике сильно возрастает и открывается большее число каналов А/К-типа. В результате деполяризация мембраны пирамидной клетки достигает достаточного уровня для того, чтобы блокада потенциалзависимых NMDA-каналов прекратилась и произошла генерация высокоамплитудного ВПСП. Деполяризацию, необходимую для открывания NMDA-каналов, могут также вызвать ретроградные потенциалы действия (рис. 5.7).

Важно отметить, что **при открывании NMDA-каналов в клетку должно поступить достаточное количество $Ca^{2+}$** для активации различных ферментных систем. В итоге вследствие встраивания рецепторов возрастает постсинаптическая чувствительность к глутамату и/или вследствие активации NO-синтазы образуется NO, который диффундирует к пресинаптическим окончаниям и усиливает высвобождение медиатора. Наряду с **постсинаптическими механизмами** обнаружены и **пресинаптические механизмы** ДВП.

ДВП может продолжаться в течение 1–2 ч и гораздо дольше (**рис. 5.17**А). Позднюю фазу ДВП можно прервать блокадой синтеза белка, следовательно, на этом этапе вовлечена транскрипция генов (рис. 5.17Б). Возможны морфологические изменения — увеличение размера и числа синапсов, что указывает на реорганизацию дендритных шипиков (рис. 5.17В).

### *Долговременная депрессия*

**!** Долговременная депрессия соответствует продолжительному снижению эффективности синаптической передачи.

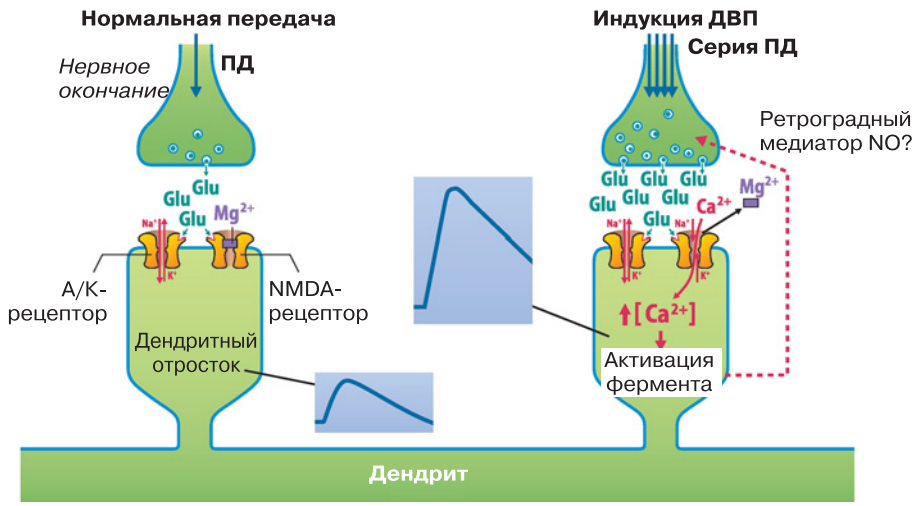



**Рис. 5.16. Долговременная потенциация (ДВП).** *Слева*: «нормальная» синаптическая передача сигнала к дендритному шипику нейрона гиппокампа. Потенциал действия (ПД) пресинаптического нервного окончания вызывает высвобождение некоторого умеренного количества глутамата. При резко отрицательных значениях потенциала постсинаптической мембраны канал NMDA-рецептора блокирован ионами $Mg^{2+}$. *Справа*: в результате серии ПД высвобождение глутамата усиливается и, следовательно, растет амплитуда ВПСП; $Mg^{2+}$ покидает каналы NMDA-рецепторов, и через них в шипик устремляются преимущественно ионы $Ca^{2+}$. Благодаря повышению постсинаптической концентрации $Ca^{2+}$ происходит индукция ферментов, которые увеличивают постсинаптическую чувствительность к глутамату либо обеспечивают продолжительную потенциацию высвобождения медиатора через посредство образующегося оксида азота (NO)

Долговременная депрессия (ДВД) — явление, по знаку противоположное ДВП, подробно исследованное в клетках Пуркинье, которым принадлежат эфферентные волокна из мозжечка. Эти клетки получают три входа (разд. 7.5). Когда два из трех входов, **лиановидные** (лазящие) **волокна** и **параллельные волокна**, возбуждаются одновременно, то передача сигналов от параллельных волокон к клеткам Пуркинье на несколько часов блокируется вследствие развития ДВД.

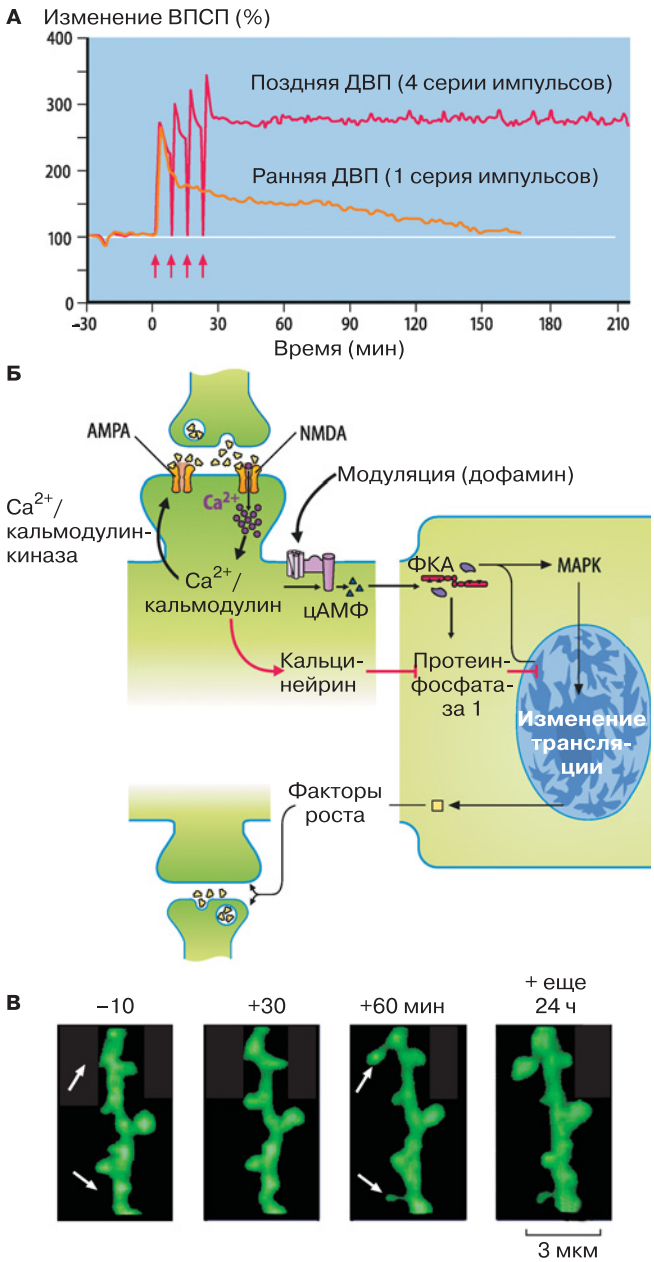



**Рис. 5.17. Долговременная потенциация и морфологические проявления синаптической пластичности.** **А.** Продолжительность ранней и поздней фаз долговременной потенциации (ДВП). **Б.** Для поздней фазы ДВП характерны процессы транскрипции ДНК и синтеза белка в клеточном ядре. (По данным: Kandel et. al., 2001.) **В.** Через 60 мин после запуска ДВП в пирамидной клетке гиппокампа наблюдается рост дендритных шипиков

ДВД обусловлена одновременной активацией двух типов ионных каналов глутаматергических рецепторов. Первые из них относятся к классическому типу А/К-рецепторов и активируются при стимуляции лиановидных волокон. Возникает сильная деполяризация с интенсивным входом $Ca^{2+}$ в клетки. Если одновременно стимулируется другой вход, через параллельные волокна, то вследствие высокой концентрации выделенного глутамата активируются и **метаботропные рецепторы**. Они сопряжены с G-белком и запускают сигнальный каскад инозитолтрифосфата ($IP_3$), обеспечивающего высвобождение $Ca^{2+}$ из внутриклеточных запасов. В клетках создается высокая концентрация $Ca^{2+}$, достаточная для активации синтеза NO (аналогично рассмотренной выше ситуации при развитии ДВП). В свою очередь, NO способствует образованию цГМФ; развивается продолжительная десенситизация рецепторов А/К-типа и как следствие — ДВД.

## *Динамическая регуляция и пластичность синапсов*

> **!** В некоторых синапсах высокочастотные серии импульсов порождают ДВП, а низкочастотные — ДВД.

**Роль последовательности синаптических событий.** Реализация одной либо другой формы долговременной пластичности (ДВП либо ДВД) может зависеть от соотношения между активностью синаптических входов и самой постсинаптической клетки (разд. 10.2, Хеббовский синапс). Ретроградное проведение ПД (рис. 5.7) осуществляет «контроль результата» даже в дистальных дендритах. Если слабый вход (который сам по себе не вызывает ПД в постсинаптической клетке) задействован незадолго до сильного входа (вызывающего ПД), то можно ожидать развитие ДВП (**рис. 5.18**, *слева*). В случае обратной последовательности событий итогом активации слабого входа становится ДВД (рис. 5.18, *справа*). В иных синапсах эффект (выбор между ДВП и ДВД) может быть противоположным. Это наблюдение свидетельствует, насколько существенна последовательность синаптических событий в определении формы пластичности.

**Пластичность и онтогенез.** Степень пластичности синапсов зависит от стадии развития нервной системы. Обычно незрелые синаптические входы более пластичны, чем зрелые. По мере созревания нервной системы количество синапсов уменьшается (**рис. 5.19**). Как показано на рисунке, к моменту рождения мыши два аксона образуют окончания на волокне скелетной мышцы. Одно нервное окончание продолжает свой рост в течение нескольких дней, остальные деградируют. В созревании синапсов важным фактором является также соотношение между активностью синаптических входов и электрическим ответом постсинаптической клетки.

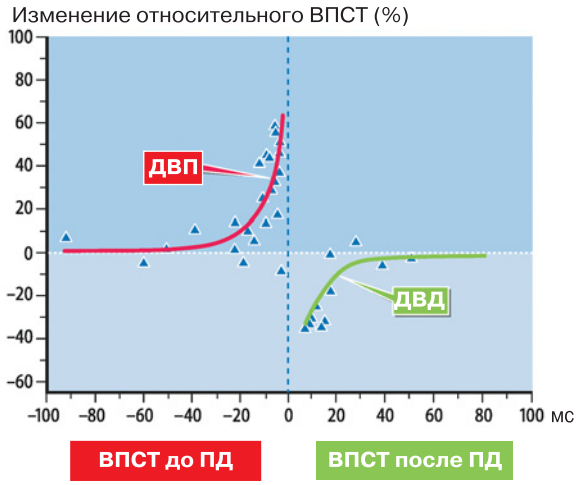



**Рис. 5.18. Центральная регуляция результативности периферических синапсов.** Изменение амплитуды ВПСТ (*ось ординат*) в зависимости от задержки между ВПСТ и генерацией потенциала действия (*ось абсцисс*). *Слева*: стимуляция подпорогового входа за короткое время до активации надпорогового входа (т. е. ПД генерируется после ВПСТ) обеспечивает индукцию ДВП. *Справа*: Стимуляция надпорогового входа до активации подпорогового входа (т. е. ПД генерируется до ВПСТ) инициирует ДВД подпорогового входа

**Коротко**

**Синаптическая пластичность**

Две формы долгосрочных изменений эффективности синаптической передачи считаются возможными механизмами научения. Долговременная потенциация (ДВП) развивается в случае сильной активации синаптического входа серией высокочастотных потенциалов действия. В такой ситуации повышенная эффективность постсинаптической клетки может сохраняться в течение нескольких дней. Долговременная депрессия (ДВД) означает продолжительное снижение эффективности синаптической передачи. В некоторых синапсах при сериях высокочастотных импульсов наблюдается ДВП, а при низкочастотных — ДВД. Таким образом, обеспечивая продолжительное усиление или уменьшение эффективности синапсов, ЦНС, ДВП и ДВД могут участвовать в процессе научения.

## 5.7. Электрическая синаптическая передача

### *Электрические синапсы*

**!** В электрических синапсах ток переходит от пресинаптической клетки через нексус (щелевой контакт, *gap junction*) непосредственно к постсинаптической клетке, вызывая постсинаптический потенциал.

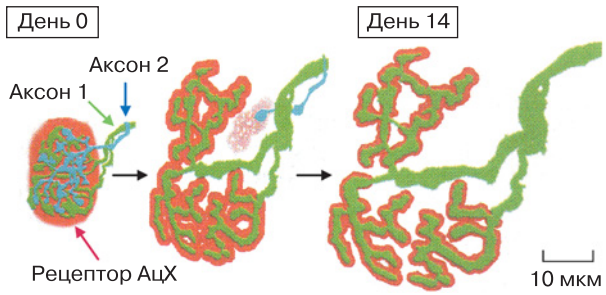



**Рис. 5.19. Элиминация синапсов (синаптический прунинг).** *Слева*: концевая пластинка мыши в первый постнатальный день (День 0) с двумя аксонами (показаны *синим* и *зеленым*). Постсинаптические никотиновые рецепторы АцХ (показаны *красным*) компактно размещены в виде округлой фигуры. *В центре*: в течение нескольких дней один из аксонов (показан *зеленым*) берет на себя иннервацию мышечного волокна. *Справа*: через 2 недели (День 14) окончание *синего* аксона элиминируется

**Электрическая связь.** Принцип передачи возбуждения через щелевой контакт представлен на **рис. 5.20**А. Если с помощью микропипетки 1 пропускать деполяризующий ток через 1-ю клетку, то во 2-й клетке тоже возникнет деполяризация, хотя и менее значительная, чем в 1-й клетке. Это обусловлено локальным током связи ($i_{co}$), проходящим через каналы щелевого контакта. Ток связи может линейно зависеть от деполяризации мембраны (ΔE) 1-й клетки (рис. 5.20Б), или же он обладает свойством выпрямления, т. е. проводится только при деполяризации 1-й клетки, но не при ее гиперполяризации (одностороннее проведение возбуждения, рис. 5.20В).

Деполяризация, передаваемая путем электрической связи, может превысить порог возбуждения в постсинаптической клетке (2-я клетка на рис. 5.20) и вызовет в ней потенциалы действия. Однако часто деполяризация не достигает уровня порога, и тогда возбуждение 2-й клетки может возникнуть только при суммации постсинаптических потенциалов, генерируемых в результате химической передачи либо электрической передачи сигналов от других клеток.

**Отличительные особенности электрических синапсов.** При **передаче сигналов через химический синапс** постсинаптические токи генерируются благодаря открыванию каналов постсинаптической мембраны и возникновению ионных градиентов в **постсинаптической клетке.** Электрические синапсы устроены иначе: **источник постсинаптических токов** находится в мембране **пресинаптической клетки**. Здесь отсутствует медиатор; следовательно, электрическую передачу не нарушают факторы, влияющие на высвобождение медиаторов и на их взаимодействие с постсинаптическими рецепторами. К таким факторам относятся снижение внеклеточной концентрации $Ca^{2+}$, а также ингибирование ферментов, инактивирующих медиаторы.

**Щелевые контакты.** Ионные токи между электрически связанными клетками проходят через узкие каналы (поры), окруженные белковыми комплексами — коннексонами. Структуры, состоящие из канала и коннексона, обеспечивают связь между мембранами пресинаптической и постсинаптической клетки; эти соединения называются **нексусами** или **щелевыми контактами** (*gap junction*) (рис. 5.20А). Коннексоны распределены регулярно с небольшими промежутками. Каждый из них пронизывает пре- или постсинаптическую мембрану, причем коннексоны двух мембран противостоят друг другу таким образом, что их поры образуют единый сквозной канал. Каналы имеют довольно большую пропускную способность. Через них проходят малые ионы, а также крупные молекулы с молекулярной массой от 1000 (диаметром примерно 1,5 нм). Каждый коннексон состоит из шести субъединиц с молекулярной массой примерно 25 кДа.

### *Щелевые контакты вне нервной системы*

**!** Щелевые контакты обеспечивают соединение элементов функциональных синцитиев вне нервной системы.

**Функциональные синцитии.** Электрическая связь между клетками посредством щелевых контактов (*gap junction*) нередко наблюдается и вне нервной системы. Применительно к передаче возбуждения следует прежде всего упомянуть функциональные синцитии миокарда и гладкой мускулатуры. Здесь возбуждение переходит от клетки к клетке без задержки потенциала действия или снижения его амплитуды. Для этих органов имеет функциональное значение «управляемость» щелевых контактов: их каналы перекрываются при уменьшении pH или повышении концентрации $Ca^{2+}$ в клетке. Подобные процессы характерны при повреждениях или серьезных нарушениях метаболизма клеток. Следовательно, блокада щелевых контактов в патологической зоне синцития должна ограничивать пределы распространения некроза, например при инфаркте миокарда.

Наряду с упомянутыми выше возбудимыми клетками существует много иных клеточных образований, для которых свойственна связь через щелевые контакты, например все типы эпителия или клетки печени. Ассоциированное состояние является для клетки сущностно первичным. На ранних стадиях эмбрионального развития все клетки свя-

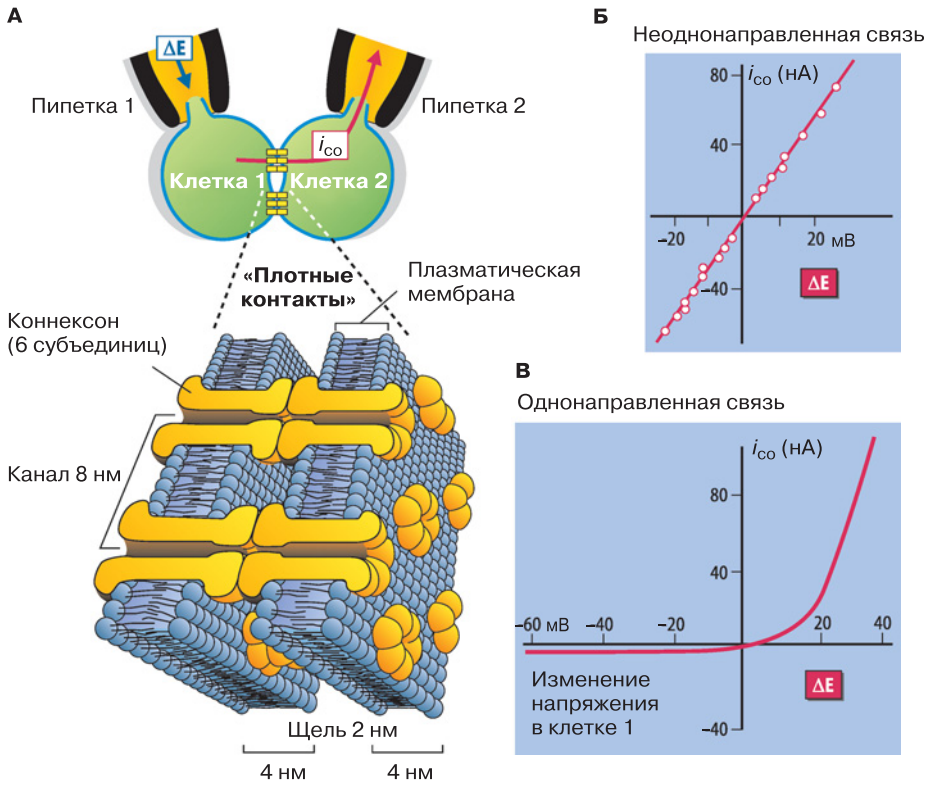



**Рис. 5.20. Электрические синапсы. А.** *Вверху*: две нервные клетки соединены *щелевыми контактами*. Деполяризация (ΔE) 1-й клетки, вызванная пропусканием тока через микропипетку 1, сопровождается деполяризацией смежной 2-й клетки благодаря распространению тока связи $i_{co}$ (*coupling current*). *Внизу*: подробная схема щелевых контактов. **Б.** Соотношение между током связи $i_{co}$ и ΔE при линейной связи. **В.** То же соотношение при однонаправленной связи. (По данным: Dudel et. al., 2001.)

заны щелевыми контактами; межклеточные соединения утрачиваются только на стадии дифференцировки специфических органов.

**Щелевые контакты**. В невозбудимых (неэлектрогенных) клетках роль щелевых контактов неясна. Они пропускают разнообразные низкомолекулярные вещества, участвующие в метаболизме. Через щелевые контакты возможна диффузия внутриклеточных вторичных посредников (*second messengers*) (разд. 2.3), регулирующих деятельность электрически связанных клеток.

Возникает вопрос о том, как объяснить, что щелевые контакты не получили повсеместного распространения в нервной системе для передачи сигналов. Видимо, электрические синапсы постепенно уступали место химическим из-за того, что последние более специфичны и эффективнее регулируются.

### *Связь между аксонами при демиелинизации*

**!** Повреждение миелиновой оболочки аксонов в составе нервного пучка приводит к тому, что возбуждение может распространяться от одного аксона к другому. Такое явление называется **эфаптической передачей**.

Если нарушена целостность аксона (например, из-за травмы), происходит не только распад его дистального конца, но и укорачивание проксимального участка, который подвергается **дегенерации**. Затем в течение нескольких недель длится его **регенерация**. При этом проксимальный участок отрастает и ветвится, подобно другим безмякотным (немиелинизированным) аксонам. Утрата миелиновой оболочки аксонов — **демиелинизация** — наблюдается также при невропатиях различного происхождения.

Помимо состояния денервации существуют аксонные невропатии (аксонопатии), обусловленные, по-видимому, прежде всего нарушением аксонного транспорта. Для демиелинизированных аксонов характерны дефекты метаболизма. Возбуждение аксонов в составе нервного ствола приводит к генерации импульсов в соседних, параллельно расположенных аксонах. Электрическая **связь** между соседними аксонами называется **эфаптической передачей**. Когда подобное случается в сенсорных нервных волокнах, начинается аномальное восприятие, что вызывает у пациентов патологические ощущения.

Такие **парестезии** особенно мучительны, если они относятся к ноцицептивным волокнам и сопровождаются болевыми ощущениями (невралгия, каузалгия, неврома). Нарушение изоляции между аксонами и связь, возникающая между ними из-за дефектов миелиновой оболочки, приводят к гипервозбудимости аксонов, а также к ретроградному распространению возбуждения.

### 5.7. *Синдром Гийена–Барре (острый полирадикулоневрит)*

**Патогенез** этого аутоиммунного заболевания неясен.

**Симптомы.** Характерно острое развитие мышечной слабости, которая начинается с периферии и сопровождается нарушениями различных сенсорных функций. Заболевание обычно проявляется через 1–3 недели после какой-либо перенесенной инфекции. В тяжелых случаях возникают параличи и возможен летальный исход. При гистологическом исследовании периферических нервов выявляется воспаление с **демиелинизирующим процессом**.

**Течение заболевания и лечение.** Ремиссия часто наступает спонтанно и продолжается от нескольких недель до месяцев. Восстановлению способствуют плазмаферез и введение иммуноглобулина.

**Коротко**

**Электрическая синаптическая передача**

В электрических синапсах ток проходит через каналы нексусов (щелевых контактов). Каналы пронизывают мембраны двух клеток, прилегающих друг к другу, и обеспечивают связь между мембранным потенциалом пре- и постсинаптической клетки. В противоположность химической синаптической передаче, при которой постсинаптические токи генерируются в результате открывания каналов постсинаптической мембраны, в электрических синапсах источник постсинаптических токов находится в мембране пресинаптической клетки. Благодаря многочисленным электрическим синапсам такие структуры, как миокард и гладкомышечная ткань, образуют функциональные синцитии. При демиелинизации возбуждение может переходить с одного волокна в составе нервного ствола на другое, параллельно расположенное, посредством эфаптической передачи, без участия щелевых контактов.

## Литература

Breidenbach MA, Brunger AT (2005) New insights into clostridial neurotoxin SNARE interactions. Trends Mol Med. 11: 377–381

Colquhoun D, Sakmann B (1998) From muscle endplate to brain synapse: a short history of synapses and agonist-activated ion channels. Neuron 20: 381–387

Dudel J, Menzel R, Schmidt RF (Hrsg) (2001) Neurowissenschaft vom Molekul zur Kognition, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Dittman J, Ryan TA (2009) Molecular circuitry of endocytosis at nerve terminals. Annu Rev Cell Dev Biol. 25: 133–160

Hestrin S, Galarreta M (2005) Electrical synapses define networks of neocortical GABAergic neurons. Trends Neurosci. 28: 304–309

Hille B (2001) Ionic channels of excitable membranes, 3rd edn. Sinauer, Sunderland

Kandel ER (2001) the molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294: 1030–1038

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (ends) (2006) Principles of neural science, 5th edn. Elsevier, New York

Lendval B, Vizi ES (2008) Nonsynaptic chemical transmission through nicotinic acetylcholine receptors. Physiol Rev. 88: 333–349

Neher E (1992) Ion channels foe communication between and within cells. Science 256: 498–502

Neger E, Sakaba T (2008) multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitters release. Neuron 59: 861–872

Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Wallace BG (2001) from neuron to brain, 4th edn. Sinauer, Sunderland

Silva AJ, Zhou Y, Rogerson T, Shobe J, Balaji J (2009) Molecular approaches to memory allocation in neural circuits. Science 326: 391–395

Sudhof TC, Rothman JE (2009) Membrane fusion: grapping with SNARE and SM proteins. Science 323: 474–477

# Глава 6

# Механизмы мышечного сокращения

*Вольфганг Линке, Габриэлла Пфитцер*

## Введение

Женщина 45 лет стала замечать у себя слабость верхних век и случаи нарушения зрения (двоилось изображение в глазах). Проблемы возникали в основном при эмоциональном стрессе и недостатке сна. Перед менструацией у нее появились затруднения при глотании и во время речи, а также при работе мимических мышц. После менструации эти симптомы практически исчезли, и женщина не стала обращаться к врачу. Однако, когда через несколько месяцев слабость стала распространяться на различные скелетные мышцы и в конце концов на дыхательную мускулатуру, пациентка отправилась к врачу и узнала от него, что больна миастенией.

Речь в данном случае идет о прогрессирующей мышечной патологии, причина которой заложена в самой мышце, а не в нервной системе. Известно, что заболевание обусловлено образованием в организме аутоантител к собственным мышечным белкам, в данном случае к белкам, обеспечивающим нервно-мышечный контакт (никотиновым ацетилхолиновым рецепторам). Вследствие резкого снижения числа активных рецепторов у страдающих этим заболеванием существенно нарушается сопряжение между возбуждением и сокращением. Для миастении характерны приступы мышечной слабости в течение нескольких часов, дней или недель; облегчение наступает в покое, а ухудшение — при возникновении инфекций, эмоциональной нагрузке, ярком свете, смене лекарственного препарата, гормональной перестройке (например, во время менструации). При диагностике и лечении заболевания, как правило, используют средства, препятствующие разрушению медиатора ацетилхолина и усиливающие сократительную реакцию мышцы на нервный импульс.

## 6.1. Типы мышц и клеточное строение мышечных волокон

### *Мускулатура — высокоспециализированная сократимая ткань*

**!** Мускулатура — это сократимая ткань, способная развивать силу и осуществлять движения. Существуют два типа поперечно-полосатой мускулатуры (скелетная и сердечная), а также гладкая мускулатура.

**Сократительные клетки.** Способность к сокращению (сократимость) — это свойство, присущее прежде всего мышечным клеткам. Правда, сейчас в организме насчитывается по меньшей мере еще пять типов сократительных клеток:

- перициты;
- миоэпителиальные клетки экзокринных желез;
- миофибробласты;
- эндотелиальные клетки;
- наружные волосковые клетки внутреннего уха.

Однако при всем многообразии видов специализации сократительной деятельности особое значение в этой главе отведено мышечным клеткам. Многие знакомые нам двигательные физиологические процессы, например локомоция, сокращения сердца или перистальтика пищеварительного тракта, обеспечиваются деятельностью мышц.

**Типы мышц.** Скелетная мускулатура представляет собой наиболее мощно развитую ткань в организме человека и составляет более 40% общей массы тела. Два типа — скелетные мышцы и полая **мышца сердца** (миокард; гл. 25–27) известны как поперечно-полосатые мышцы, поскольку под световым микроскопом их сократительные компоненты имеют вид регулярно чередующихся светлых и темных полос (**рис. 6.1**). Мышцы третьего типа, выстилающие стенки вну-

тренних органов и кровеносных сосудов, лишены поперечных полос, а также имеют иные структурные и функциональные особенности. Это гладкая мускулатура, которая будет рассмотрена в разд. 6.7 и 6.8.

### *Схема организации и элементы поперечно-полосатой мышцы*

**!** Скелетная мышца характеризуется иерархической многоуровневой организацией. Мышечные клетки (волокна) содержат сотни сократительных трубочек — миофибрилл, которые, в свою очередь, объединены в «блоки» (саркомеры) из «толстых» и «тонких» филаментов («нитей»), а также титиновых тяжей.

**Структурная организация скелетной мышцы.** Скелетная мышца состоит из многочисленных пучков **мышечных волокон** (диаметром 10–80 мкм) (рис. 6.1А). Мышечное волокно — многоядерная клетка, которая формируется в процессе эмбрионального развития путем слияния одноядерных клеток — миобластов и затем уже не способна к делению (кардиомиоцит, напротив, является одноядерным!). Основу иерархической структуры скелетной мышцы составляют **миофибриллы** диаметром 1–2 мкм, расположенные параллельно продольной мышечной оси. Эти тонкие цилиндрические элементы разделены поперечными **Z-пластинками** (Z-линиями) на сотни компартментов — **саркомеров** длиной по 2–2,5 мкм (рис. 6.1). Последовательные саркомеры образуют сократительный аппарат и в клетках сердечной мышцы (гл. 26); однако в кардиомиоцитах параллельный порядок миофибрилл не выдерживается так строго, как в волокнах скелетных мышц.

**Мышечная регенерация.** При повреждениях скелетно-мышечной ткани активируются зрелые мышечные стволовые клетки — одноядерные веретеновидные **сателлитные клетки** (миосателлиты). Они образуются в результате слияния миобластов, оставшихся после завершения эмбриогенеза, и вновь дифференцируются, создавая многоядерные мышечные волокна. Таким образом, скелетная мышца, в отличие от сердечной, способна к частичной регенерации.

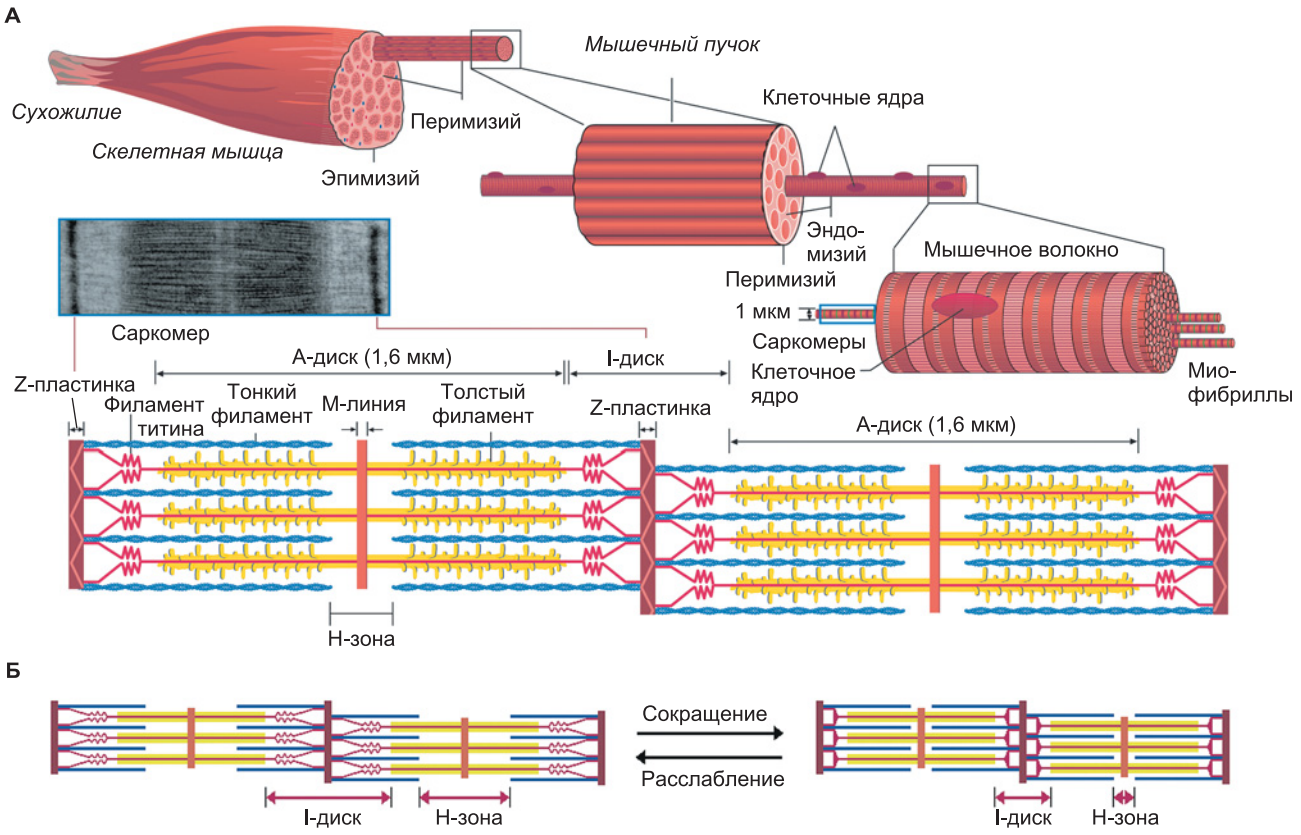



**Рис. 6.1. Иерархическая организация скелетной мышцы. А.** Саркомеры — элементарные сократительные единицы поперечно-полосатой мускулатуры (скелетных мышц и миокарда), объединенные в миофибриллы. **Б.** При сокращении или растяжении мышцы длина I-дисков и Н-зон саркомеров изменяется в соответствии с моделью скользящих филаментов (*красные стрелки*)

**Строение саркомера.** На рис. 6.1А представлена электронно-микроскопическая фотография саркомера, а также схематично изображены его структурные элементы. Среднюю часть каждого саркомера занимают несколько тысяч толстых филаментов (их основной компонент — миозин) длиной ~1,6 мкм и диаметром ~13–14 нм. На обоих концах саркомера толстые филаменты чередуются примерно с двумя тысячами тонких филаментов (основной компонент — актин), имеющих диаметр ~8 нм. На поперечном разрезе видно, что в области перекрытия актиновых и миозиновых филаментов каждый толстый филамент окружен гексагональной решеткой из шести тонких филаментов. Что касается тонких филаментов, то они прикреплены к Z-пластинке, так же как титиновые тяжи, составляющие еще одну — третью систему филаментов в саркомере (рис. 6.1А). Гигантские молекулы титина вблизи от Z-пластинки связаны с тонкими филаментами, затем в виде эластичной пружины соединяются с толстыми миозиновыми филаментами и вместе с ними тянутся до середины саркомера.

**Поперечная исчерченность саркомеров.** На продольном срезе через миофибриллу можно различить с помощью светового микроскопа пучки толстых филаментов. Благодаря свойству двойного лучепреломления (анизотропии) эти пучки в поляризованном свете имеют вид темных полос; отсюда их название — анизотропные диски или **А-диски**. Участки саркомера, не содержащие миозин, выглядят, напротив, как светлые полосы; это изотропные диски, или **I-диски**. Регулярное чередование темных и светлых полос (дисков) в волокне скелетной мышцы (рис. 6.1А) (в клетках миокарда эта особенность выражена менее явно) объясняется постоянством взаимного расположения А- и I-дисков в множестве миофибрилл, лежащих параллельно друг другу. В составе саркомера различаются и другие участки. Центральная часть А-диска, или Н-зона, в которой нет актиновых филаментов, выглядит более светлой по сравнению с соседними участками А-диска, где толстые и тонкие филаменты перекрывают друг друга. В середине Н-зоны видна темная М-линия — сеть опорных белков, которая удерживает толстые филаменты вместе в виде пучка. Следовательно, роль М-линии аналогична функции, выполняемой Z-пластинкой по отношению к актиновым филаментам.

### *Белки сократительного аппарата*

! Наряду с миозином, актином и титином в саркомере много других белков, осуществляющих функции регуляции и опоры; нарушение работы какого-либо из этих белков вследствие мутации может привести к мышечной дисфункции (например, семейной гипертрофической кардиомиопатии).

**Основные белки миофиламентов.** Один грамм ткани скелетной мышцы содержит ~100 мг белка миозина (70 мг) и актина (30 мг), которые вместе с титином, третьим из самых распространенных мышечных белков, составляют около трех четвертей общей массы белка (**табл. 6.1**). Актин — это глобулярный белок (молекулярная масса 42 кДа), который в солевом растворе полимеризуется в фибриллярный актин (F-актин). В цито-

**Таблица 6.1.** Основные белки саркомеров (в алфавитном порядке)

| Белок | Молекулярная масса (кДа) | Локализация |
|---|---|---|
| Актин | 42 (G-актин) | Главный компонент тонких филаментов; ~22% общего содержания белка |
| α-Актинин | 190 (2 УЕ) | Компонент Z-пластинки, связанный с концами тонких филаментов |
| Миозин | 490 (6 УЕ: 2 тяжелые и 4 легкие цепи) | Молекулярный мотор и главный компонент толстых филаментов; ~44% общего содержания белка |
| Миозинсвязывающий С-белок | 140 | Структурный белок толстых филаментов, связан с титином и миозином; также возможна регуляторная фунция |
| Миомезин | 185 | Белок М-линии, связанный с миозином и титином |
| Небулин | 600–900 (изоформы) | Проходит от Z-пластинки и ассоциирован вдоль тонкого филамента (только в скелетных мышцах) |
| Титин | 3000–3800 (изоформы) | Эластичный структурный белок, играет роль молекулярной пружины; ~10% общего содержания белка |
| Тропомиозин | 64 (2 УЕ) | Регуляторный белок в составе тонких филаментов |
| Тропонин | 78 (3 УЕ: TnC, TnI, TnT) | Регуляторный белковый комплекс в составе тонких филаментов |

плазме (в мышце она соответствует саркоплазме) F-актин имеет форму двойной спирали (рис. 6.4). Титин (коннектин), при его молекулярной массе 3000–3800 кДа, является в принципе самым крупным из известных белков. Его молекула на 90% состоит из модулей, подобно иммуноглобулину и фибронектину, а кроме того, содержит киназный домен.

**Молекулы титина разнообразны по величине**. Так же как актин и миозин, титин встречается в изоформах, специфичных для мышечного типа. Изоформы титина существенно различаются по величине (на ~800 кДа), так что длина титинового элемента молекулы I-диска бывает разной. Эластичная титиновая область I-диска состоит из двух основных элементов: последовательности иммуноглобулиноподобных доменов и менее структурированной вставочной последовательности (PEVK-домен); длина этих двух элементов зависит от типа мышцы.

**Миозин — молекулярный мотор**. Мышечный миозин (миозин II) принадлежит к обширной группе механоферментов. Обладая АТФазной активностью, миозин расщепляет АТФ; в свою очередь, энергия гидролиза АТФ преобразуется в механическую работу — происходит сокращение мышцы. Миозин II (**рис. 6.2**) имеет молекулярную массу ~490 кДа и включает в себя две тяжелые пептидные цепи (по ~205 кДа каждая), а также две пары легких цепей ~20 кДа каждая (рис. 6.2Б). Стержневые части молекул, состоящие из легкого меромиозина, объединяются. В итоге ~150 молекул миозина образуют единый филамент, от которого отходит вбок конечный участок («хвост»), состоящий из тяжелого меромиозина (рис. 6.2А). На схеме саркомера можно видеть биполярную организацию молекул миозина, симметрично ориентированных относительно М-линии (рис. 6.1А).

Каждая тяжелая цепь миозина заканчивается глобулярной головкой — субфрагментом S-1, где находятся сайты связывания актина, АТФ и двух легких пептидных цепей (рис. 6.2В). Структура S-1 подробно изучена на атомарном уровне. Как показывает рентгеноструктурный анализ, содержащая легкие цепи «шейка» («шарнирное соединение») может поворачиваться на 60° по отношению к головке, связанной с актиновым филаментом.

**Моторные белки.** Миозины составляют суперсемейство моторных белков (минимум 18 классов). Об их функциональной значимости можно судить по тем последствиям (особые формы наследственной глухоты, альбинизм, затрудненное заживление ран), к которым приводят мутации в генах миозина. Наряду с миозинами существует целый ряд других **молекулярных моторов**. Они необходимы для множества двигательных процессов, объединяемых понятием «клеточная подвижность». К наиболее известным моторным белкам относятся кинезины и динеины, которые перемещаются по микротрубочкам и обеспечивают транспорт везикул в нейронах, а также движение хромосом при делении клетки. Важная роль в дыхательной цепи принадлежит $F_1/F_0$-АТФазе (АТФ-синтазе), которая получила образное название вращающегося молекулярного мотора. Силу, развиваемую индивидуальным молекулярным мотором, можно непосредственно измерять с помощью высокочувствительных методов современной биофизики (например, нанобиомашиной «лазерный пинцет»).

**Многообразие саркомерных белков.** Саркомер состоит из большого числа (свыше 30) различных белков; самые распространенные из них представлены в табл. 6.1. Эти белки регулируют мышечное сокращение (рис. 6.4), являются обязательными элементами цитоскелета, участвуют в распространении по клетке возникшего усилия.

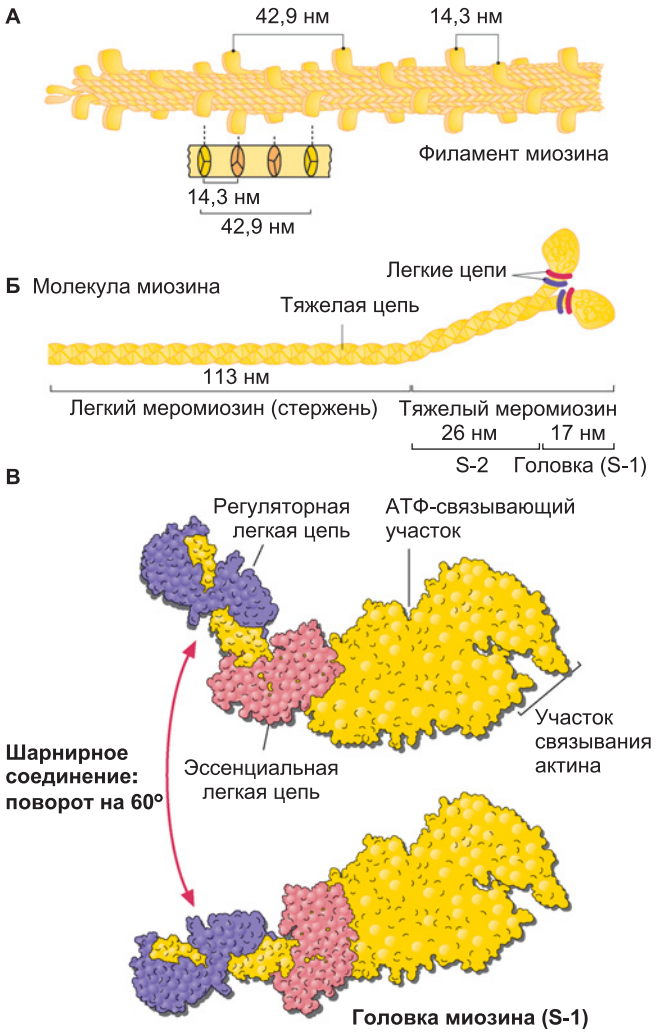



**Рис. 6.2. Структура миозина. А.** Порядок расположения парных глобулярных головок, выступающих вбок от поверхности миозинового филамента. **Б.** Схема молекулы миозина с парой глобулярных головок. **В.** Схема атомной структуры миозина (по данным рентгеноструктурного анализа). Показано, как происходит поворот шарнирного соединения («шейки») миозиновой головки

**«Заболевание саркомера».** Патологические изменения функций саркомерных белков (например, в результате генной мутации) могут серьезно нарушить мышечную деятельность. Так, при гипертрофической кардиомиопатии, наследственном заболевании сердца у человека, практически всегда обнаруживаются мутации генов, кодирующих саркомерные белки. Чаще всего это мутации миозинсвязывающего белка С тяжелой цепи миозина. Реже встречаются мутации генов тропонина Т, тропонина I, тропомиозина и легких цепей миозина, а также актина и титина.

### 6.1. *Миодистрофия Дюшенна–Беккера*

**Этиология и патогенез.** Существуют прогрессирующие заболевания скелетных мышц, обусловленные дефектами дистрофина — находящегося на внутренней поверхности сарколеммы белка цитоскелета. Миодистрофия Дюшенна–Беккера характеризуется мутациями (а именно, делециями) в гене дистрофина. Заболевание, как правило, наследуется по рецессивному типу, сцепленному с Х-хромосомой. Миодистрофии Дюшенна–Беккера подвержены исключительно лица мужского пола.

Нарушение функции дистрофина обычно приводит к изменениям целостности мембраны мышечных волокон и дегенерации сократительных структур. В итоге мышечная ткань замещается соединительной тканью. При этом развиваются параличи скелетных мышц. С целью точной диагностики осуществляют анализ дистрофина в биоптатах скелетных мышц.

**Коротко**

**Типы мышц**

Мышечная ткань состоит из специализированных сократительных клеток, развивающих силу. Различают **поперечно-полосатые мышцы** (скелетные и сердечная), а также **гладкую мускулатуру** внутренних органов и кровеносных сосудов.

**Строение мышечных клеток**

Сократительный аппарат поперечно-полосатых мышечных клеток образован лежащими параллельно друг другу миофибриллами, которые состоят из саркомеров. Вдоль миофибрилл видны чередующиеся темные **А-диски** и светлые **I-диски**.

**Поперечная исчерченность мышц** объясняется регулярной, почти кристаллической организацией саркомеров в виде перекрывающихся филаментов актина и миозина, скрепленных эластичными титиновыми тяжами.

Усилие развивается в результате взаимодействия саркомерных белков; основная доля общей массы белка сердечной и скелетной мышц приходится на молекулярные моторы (миозин и актин), а также титин.

## 6.2. Молекулярные механизмы сокращения поперечно-полосатых мышц

### *Модель скользящих нитей*

**!** Мышца сокращается в результате выдвижения пучков тонких и толстых филаментов относительно друг друга (по принципу телескопического — «шарикового» механизма); при удлинении мышечного волокна титиновая нить растягивается.

**Сокращение саркомеров.** Сокращение мышцы происходит благодаря изменению длины многочисленных саркомеров, которые последовательно друг за другом включены в миофибриллы (рис. 6.1Б). Во время сокращения саркомера тонкие филаменты втягиваются между миозиновыми филаментами по направлению к М-линии (модель скользящих нитей). Важно отметить, что при этом длина самих филаментов, толстых и тонких, не изменяется. Наблюдение за саркомером через микроскоп позволяет утверждать, что при его сокращении длина А-дисков остается постоянной (1,6 мкм), в то время как длина I-дисков и Н-зон уменьшается.

**Растяжение саркомеров.** Длина актиновых и миозиновых филаментов не изменяется и при растяжении миофибрилл. Чем больше тонкие филаменты выдвигаются из пучка толстых филаментов, тем значительнее уменьшается степень перекрывания филаментов; следовательно, I-диск и Н-зона расширяются (рис. 6.1Б). Сцепление между толстыми и тонкими филаментами обеспечивают прежде всего титиновые тяжи, от которых зависит и эластичность мышцы. Растяжение титинового волокна создает пассивную силу, на долю которой приходится часть пассивного натяжения мышцы.

### *Молекулярный механизм сокращения*

**!** Сила, развиваемая при сокращении, возникает в результате циклического связывания миозиновых головок с актином, во время высвобождения энергии расщепления АТФ.

**Функциональная роль поперечных мостиков.** В процессе сокращения мышцы каждая миозиновая головка может прикрепляться (наподобие «поперечного мостика») к ближайшему актиновому филаменту. Процесс связывания и освобождения поперечного мостика имеет циклический характер и снабжается энергией, которую обеспечивает расщепление молекулы АТФ, соединенной с миозиновой головкой. По-видимому, в каждом рабочем цикле поперечного мостика распадается одна молекула АТФ. Запуск рабочего цикла поперечного мостика, осуществляемый с участием донора энергии АТФ, схематично представлен на **рис. 6.3**.

**Цикл поперечных мостиков.** Считается, что после завершения рабочего цикла поперечного мостика молекула АТФ (**в виде комплекса Mg-АТФ**) остается прикрепленной к миозиновой головке (рис. 6.3А). После этого миозиновая головка отсоединяется от актина (рис. 6.3Б). АТФ расщепляется до АДФ и фосфата ($Ф_н$), однако эти продукты остаются на короткое время связанными с каталитическим центром (рис. 6.3В). **Гидролиз АТФ** и сдвиг шарнирного соединения кпереди составляют необходимое условие подготовки к новому акту связывания миозиновой головки с актином. Поначалу миозин связывается с актином с низким сродством (рис. 6.3Г), затем сродство комплекса актин—миозин повышается (рис. 6.3Д) и происходит отщепление $Ф_н$. Генерируется силовой акт, во время которого шарнирное соединение субфрагмента S-1 поворачивается и прикрепленный актиновый филамент «шагает» на 5–10 нм в направлении М-линии (рис. 6.3Е). При этом генерируется сила до ~4 пН (пиконьютонов). После отделения АДФ система возвращается к исходному состоянию и цикл поперечных мостиков может быть повторен.

**Трупное окоченение.** Если содержание АТФ в мышечной клетке падает до нуля (после наступления смерти), поперечные мостики не отсоединяются, а остаются прикрепленными; возникает «ригидный комплекс» (рис. 6.3А). Такое прочное, необратимое сцепление филаментов актина и миозина (пока не произойдет автолиз) свойственно трупному окоченению — *rigor mortis*. Способность АТФ ослаблять либо замедлять развитие жесткости соединения получила название «размягчающее действие АТФ».

**Частота циклов и активации АТФазы миозина.** Рабочие циклы поперечных мостиков повторяются от **~10 до 100 раз в секунду** в соответствии с частотой активации АТФазы миозина (частотой расщепления АТФ в единицу времени) (разд. 6.6). В поперечно-полосатых мышцах присутствуют по крайней мере семь изоформ тяжелых цепей миозина, различающихся прежде всего АТФазной активностью. При более высокой активности возрастает число поперечных мостиков, активирующихся в единицу времени, а также мышечная сила и скорость укорочения мышцы (разд. 6.5). Таким образом, между **частотой расщепления АТФ и скоростью укорочения мышцы существует корреляция**.

**Преобразование деятельности поперечных мостиков в макроскопическое движение.** При однократной активации поперечных мостиков саркомер укорачивается только два раза по 10 нм, т. е. на ~1% своей длины. Саркомер способен очень быстро укорачиваться на 0,4 мкм, т. е. на 20% от своей длины. Это возможно благодаря многократным последовательным гребковым движениям поперечных мостиков, причем каждый раз в новом месте вдоль актинового филамента. В результате актиновые филаменты левой и правой половины саркомера подтягиваются навстречу друг к другу по направлению к М-линии (благодаря биполярному расположению миозиновых молекул; рис. 6.1А).

Реализация этого механизма в тысячах саркомеров приводит к тому, что повторяющаяся активность поперечных мостиков (которая обычно не бывает синхронной) преобразуется в макроскопическое движение. Возникающее усилие распространяется к Z-пластинкам и периферическим частям клетки, а в конечном итоге — к сухожилиям и скелету.

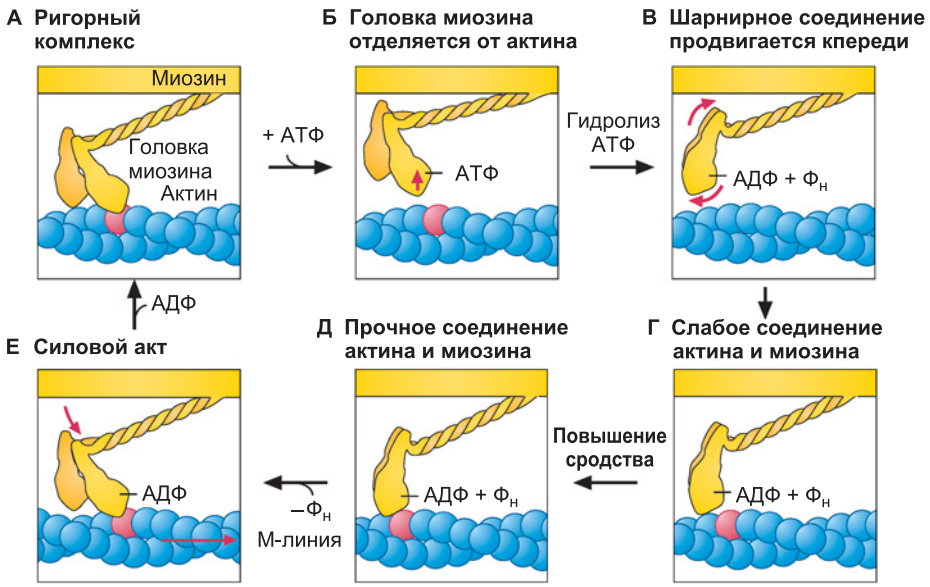



**Рис. 6.3. (А–Е). Схема рабочего цикла поперечных мостиков, зависимого от гидролиза АТФ. В.** Подготовка к связыванию миозиновой головки (сдвиг шарнирного соединения кпереди — *красная стрелка*). **Е.** Силовой акт

**Цикл поперечных мостиков при развитии силы без сокращения мышцы.** При изометрическом сокращении (разд. 6.5) длина мышцы не изменяется, несмотря на то что генерируется сила и совершается цикл поперечных мостиков. В этой ситуации миозиновые головки остаются постоянно прикрепленными к одним и тем же связывающим сайтам актиновых филаментов. Предполагается, что благодаря амортизационным свойствам последовательно соединенных эластичных филаментов накапливается механическая энергия в субфрагменте S-2.

### *Регуляция взаимодействия актина и миозина*

> **!** Тропонин и тропомиозин регулируют активность поперечных мостиков посредством изменений концентрации ионов $Ca^{2+}$: при снижении [$Ca^{2+}$] взаимодействие актина и миозина ингибируется, при повышении активируется.

**Роль ионов $Ca^{2+}$.** Цикл поперечных мостиков не может продолжаться непрерывно даже при наличии достаточного количества АТФ; иначе мышцы все время находились бы в состоянии сокращения. Следовательно, изменения концентрации $Ca^{2+}$ в саркоплазме регулируют циклическую деятельность поперечных мостиков в миофибриллах. При очень низких значениях [$Ca^{2+}$] (порядка $10^{-7}$ моль/л) регуляторные белки тропонин и тропомиозин, которые находятся в тонком филаменте (**рис. 6.4**), ингибируют генерацию силового акта («рабочего хода») поперечных мостиков; в первую очередь это относится к слабо прикрепленным миозиновым головкам. Только после того, как прикрепление всех миозиновых головок ослабевает или они отсоединяются, происходит расслабление мышцы; она теряет силу и упругость. В том случае, когда [$Ca^{2+}$] повышается до $10^{-6}$–$10^{-5}$ моль/л, миозиновые мостики прикрепляются к актину и развивают силу.

**Тропонин функционирует как «кальциевый переключатель».** Механизм активирующего действия $Ca^{2+}$ легче понять при рассмотрении структуры тонких филаментов (рис. 6.4). Филамент длиной ~1 мкм состоит из двух актиновых мономеров (толщиной по 5,5 нм), спирально переплетенных наподобие двух ниток бус; каждый виток спирали включает в себя две нити по семь «бусин». На актиновом филаменте через регулярные промежутки по ~40 нм располагаются комплексы из трех субъединиц тропонина (TnC, TnI, TnT). Актиновую спираль обвивает тропомиозин в виде скрученного двойного тяжа, проходящего в желобке спирали между двумя мономерами актина.

При очень низком значении концентрации $Ca^{2+}$ комплекс TnI и TnT вместе с тропомиозином выполняет функцию ингибирования цикла поперечных мостиков (рис. 6.4А). Повышение концентрации $Ca^{2+}$ в 10–100 раз сопровождается очень прочным связыванием $Ca^{2+}$ с TnC (рис. 6.4Б). Происходит изомеризация субъединицы TnI; это, в свою очередь, изменяет конформацию субъединицы TnT, связывающей тропомиозин. В результате двойные тяжи тропомиозина опускаются в желобки спирали, образованной мономерами актина; для миозиновых головок открывается доступ к сайтам связывания с актином. Теперь регуляторные белки тонких филаментов находятся в позиции, способствующей быстрому образованию поперечных мостиков. В случае продолжающегося расщепления АТФ рабочий цикл поперечных мостиков повторяется. Происходит **активация мышцы**.

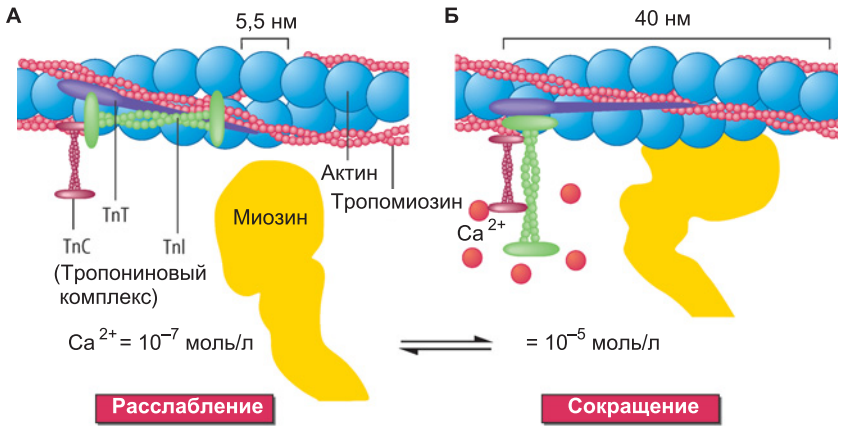



**Рис. 6.4. Регуляция взаимодействия актина и миозина. Включение и выключение цикла поперечных мостиков в поперечно-полосатой мышце опосредуются регуляторными белками тонкого филамента. А.** «Исходная позиция» регуляторных белков при низкой концентрации $Ca^{2+}$ в расслабленной мышце. **Б.** Конформационные изменения регуляторных белков при повышении саркоплазматической концентрации $Ca^{2+}$; происходит запуск цикла поперечных мостиков, мышца сокращается

Описанный процесс **обратим**. При снижении $[Ca^{2+}]$ в цитозоле до ~$10^{-7}$ моль/л рабочий цикл поперечных мостиков снова блокируется. И хотя при участии энергии АТФ поперечные мостики отсоединились от актина, они не могут снова переключиться, т. е. сделать гребковое движение. Мышца находится в расслабленном состоянии.

**Коротко**

**Механизм сокращения**

При сокращении мышцы тонкие филаменты втягиваются в промежутки между толстыми филаментами, двигаясь по направлению к середине саркомера, причем длина филаментов не изменяется (модель скользящих нитей). В процессе взаимодействия миозиновых головок с актиновыми филаментами (рабочий цикл поперечных мостиков) генерируется усилие. Если мышцу растянуть, то филаменты снова выдвигаются (по аналогии с тем, как выдвигается труба телескопа!), а молекулы титина растягиваются.

**Молекулярные основы**

Активное развитие силы саркомеров обеспечивается благодаря молекулярному мотору — белку миозину II, обладающему свойствами АТФазы, а также наличию АТФ в качестве источника энергии. Для отсоединения поперечных мостиков между актином и миозином требуется связь АТФ с миозиновой головкой (такая связь препятствует трупному окоченению). Взаимодействие актина и миозина регулируется концентрацией $Ca^{2+}$. При низкой концентрации $Ca^{2+}$ ($10^{-7}$ моль/л) в саркоплазме расслабленной мышцы регуляторные белки тропонин и тропомиозин ингибируют рабочий цикл поперечных мостиков. При высокой концентрации ($10^{-6}$–$10^{-5}$ моль/л) $Ca^{2+}$ прочно связывается с тропонином С; изменяется конформация комплекса тропонин–тропомиозин и активируются поперечные мостики.

## 6.3. Активация сокращения поперечно-полосатой мышцы

### *Мембранные системы мышечной клетки*

**!** Ионные токи распространяются от сарколеммы вглубь мышечного волокна по мембранам трубкообразных углублений сарколеммы — системе поперечных трубочек (Т-системе), которая контактирует с мембранами саркоплазматического ретикулума (СР) — системы продольных трубочек, депонирующей внутриклеточный $Ca^{2+}$.

**Ионные токи.** Во время потенциала действия в плазматической мембране мышечной клетки (сарколемме) (**рис. 6.5**, *слева*) открываются потенциалзависимые натриевые каналы ($Na^+$-каналы); в миокарде, кроме того, открываются $Ca^{2+}$-каналы (рис. 6.7Г). При реполяризации из клетки выходят ионы $K^+$ (гл. 4). Реполяризация клеток скелетных мышц ассоциируется также с входящими токами ионов хлора ($Cl^-$-токами), которые спо-

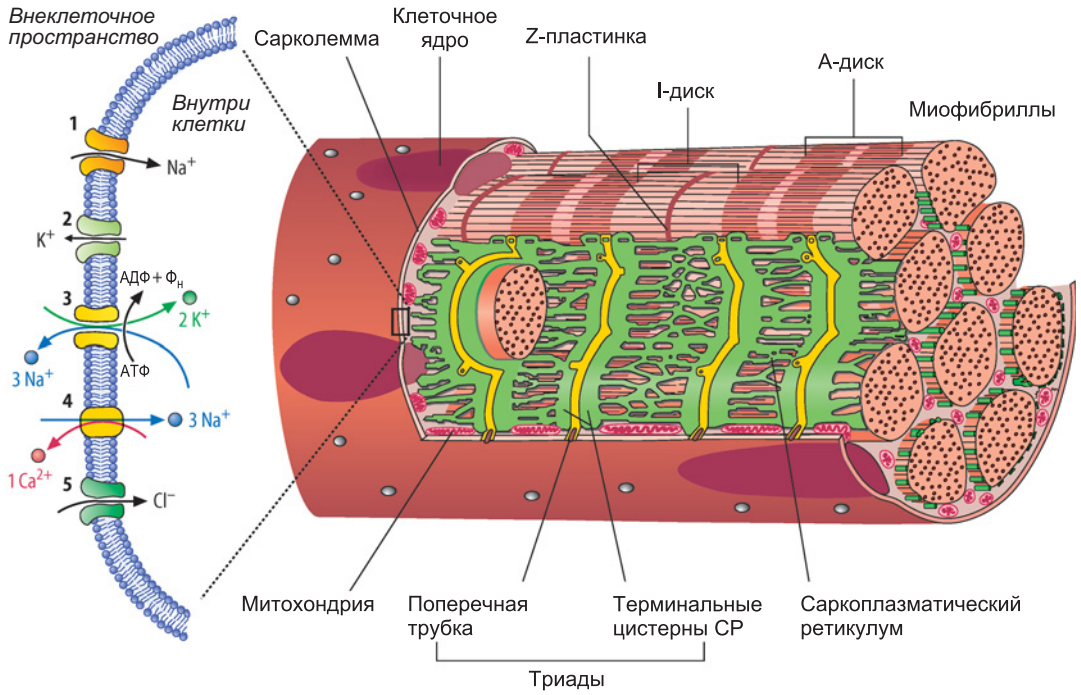



**Рис. 6.5. Схема разреза волокна скелетной мышцы человека** (*справа*). Представлены основные ионные каналы (*слева*), пронизывающие сарколемму: 1 — потенциалзависимый $Na^+$-канал; 2 — $K^+$-канал (выходящие токи); 3 — $Na^+/K^+$-АТФаза; 4 — $Na^+/Ca^{2+}$-обменник ($Na^+/Ca^{2+}$-антипорт); 5 — $Cl^-$-канал (входящие токи)

собствуют стабилизации мембранного потенциала при невозбужденном состоянии клетки. Потенциал покоя (–80 мВ) поддерживается благодаря работе натрий/калиевого насоса ($Na^+/K^+$-АТФазы), зависимого от АТФ. В сердечной мышце действует $Na^+/Ca^{2+}$-насос ($Na^+/Ca^{2+}$-обменник), который выводит $Ca^{2+}$ из миоцитов во время расслабления миокарда. Отсюда понятно, почему частичное ингибирование $Na^+/K^+$-насоса и $Na^+/Ca^{2+}$-обмена, например под действием сердечных гликозидов (уабаина, дигоксина, дигитоксина), усиливает сокращения миокарда.

### 6.2. *Миотонические синдромы*

**Симптомы.** При миотонии наблюдается повышенное напряжение скелетных мышц, обеспечивающих произвольные движения; расслабление мышц замедлено. Например, пациенты не могут сразу выпустить из руки сжимаемый предмет, несмотря на все свои старания.

**Этиология и патогенез.** Миотонические синдромы обусловлены нарушениями функций клеточной мембраны скелетных мышц (например, дефектами ионных каналов); отмечается усиление следовых потенциалов. Существуют различные формы заболевания, возникающие в результате мутаций в тех или иных генах.

- Наиболее распространенная форма заболевания — миотоническая дистрофия. Дефекты сарколеммы ассоциируются с амплификацией (увеличением числа повторов) триплетов цитозин–тимин–гуанин (CTG-триплетов) в гене серин/треонинкиназы (локализованном в хромосоме 19q). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Встречается с частотой 5 случаев на 100 000 человек.
- Таким же типом наследования характеризуется миотония врожденная (*myotonia congenita*). Основа патологии — мутация в гене хлорного канала, которая ведет к уменьшению его проводимости и, следовательно, нарушает реполяризацию мышечной мембраны.
- Более редкая форма миотонии — парамиотония врожденная (*paramyotonia congenita*). Патология обусловлена мутацией в гене $Na^+$-каналов сарколеммы.

**Системы поперечных и продольных трубочек.** На рис. 6.5 представлена схема участка волокна скелетной мышцы. Среди миофибрилл наряду с многочисленными митохондриями видны сильно разветвленные системы поперечных и продольных мембранных трубочек. **Система поперечных трубочек** (Т-система) образована многочисленными углублениями сарколеммы диаметром 50–80 нм, направленными внутрь, поперек мышечного волокна. Система продольных трубочек (L-система, или **саркоплазматический ретикулум** — **СР**) параллельна миофибриллам и не сообщается с внешней средой. Мембраны терминальных пузырьков (цистерн) СР плотно прилегают к мембранам Т-системы; трубочка Т-систем вместе с мембранами цистерн СР составляют **триаду** (рис. 6.5).

**Накопление кальция в СР.** Саркоплазматический ретикулум выполняет важную функцию в качестве накопительной системы $Ca^{2+}$. Если СР не будет забирать эти ионы, обогащенные $Ca^{2+}$, мышечные волокна на длительное время останутся в укороченном состоянии. В мембранах СР содержится $Ca^{2+}$-АТФаза, которая активно транспортирует $Ca^{2+}$ из миоплазмы в L-систему. Таким образом, когда мышца находится в состоянии покоя, внутриклеточная концентрация $Ca^{2+}$ снижена до ~$10^{-7}$ моль/л.

### *Электромеханическое сопряжение*

**!** Электромеханическое сопряжение представляет собой последовательность процессов, в результате которых возбуждение плазматической мембраны мышечного волокна приводит к высвобождению $Ca^{2+}$ в саркоплазму и развитию силы.

**Возбуждение мышечного волокна.** При генерации потенциала действия в постсинаптической мембране (двигательной концевой пластинке) (разд. 5.4) по волокну скелетной мышцы распространяется деполяризация со скоростью 3–5 м/с. В результате в саркоплазме повышается концентрация $Ca^{2+}$, что приводит к активации миофибрилл. После латентного периода (10–15 мс) возникает сократительная реакция скелетной мышцы, которая продолжается дольше, чем потенциал действия (**рис. 6.6**).

Продолжительность потенциала действия, высвобождения $Ca^{2+}$ и одиночного сокращения (сократительного ответа на одиночный стимул) отличается в мышцах разного типа. Мгновенная

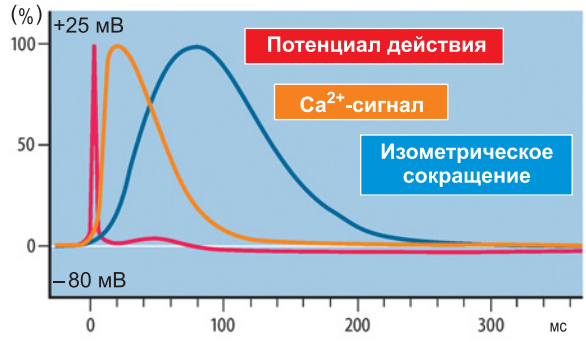



**Рис. 6.6. Реакция поперечно-полосатой мышцы человека на электрический стимул.** Временной ход потенциала действия, изменений цитоплазматической концентрации $Ca^{2+}$, одиночного изометрического сокращения мышцы, приводящей большой палец (*m. adductor pollicis*)

сократительная реакция на потенциал действия свойственна, например, быстрым глазным мышцам, тогда как для медленных мышечных волокон интервал времени от деполяризации до начала изометрического напряжения гораздо длиннее (рис. 6.6).

**Завершение электромеханического сопряжения.** Потенциал действия распространяется от сарколеммы по трубочкам Т-системы в глубину клетки (**рис. 6.7**А). При деполяризации мембран Т-трубочек изменяется конформация $Ca^{2+}$-каналов дигидропиридинового типа (DHPR); $Ca^{2+}$-каналы этого типа, блокируемые дигидропиридинами, действуют как сенсоры сдвига электрического потенциала (отметим, что в скелетной мышце они обладают низкой $Ca^{2+}$-проводимостью, рис. 6.7Б). Вследствие подобных конформационных изменений в мембране СР открываются каналы рианодиновых рецепторов. Это характерные для скелетной мышцы $Ca^{2+}$-каналы типа RyR1, чувствительные к рианодину, которые находятся в непосредственном механическом контакте с каналами дигидропиридинового типа. При открывании каналов RyR1 в течение нескольких миллисекунд (рис. 6.6, «$Ca^{2+}$-сигнал») происходит повышение цитоплазматической концентрации $Ca^{2+}$ до ~$10^{-5}$ моль/л (рис. 6.7Б). Благодаря диффузии $Ca^{2+}$ в качестве вторичного посредника к тропонину С тонких миофиламентов активируются поперечные мостики и миофибриллы сокращаются.

**Расслабление мышцы**. Как только $Ca^{2+}$-насос перекачает $Ca^{2+}$ в СР, мышца расслабится (рис. 6.7В). Если цитоплазматическая концентрация $Ca^{2+}$ снизится приблизительно до $10^{-7}$ моль/л, взаимодействие миозина с актином и активность АТФазы миозина блокируются, так что попереч-

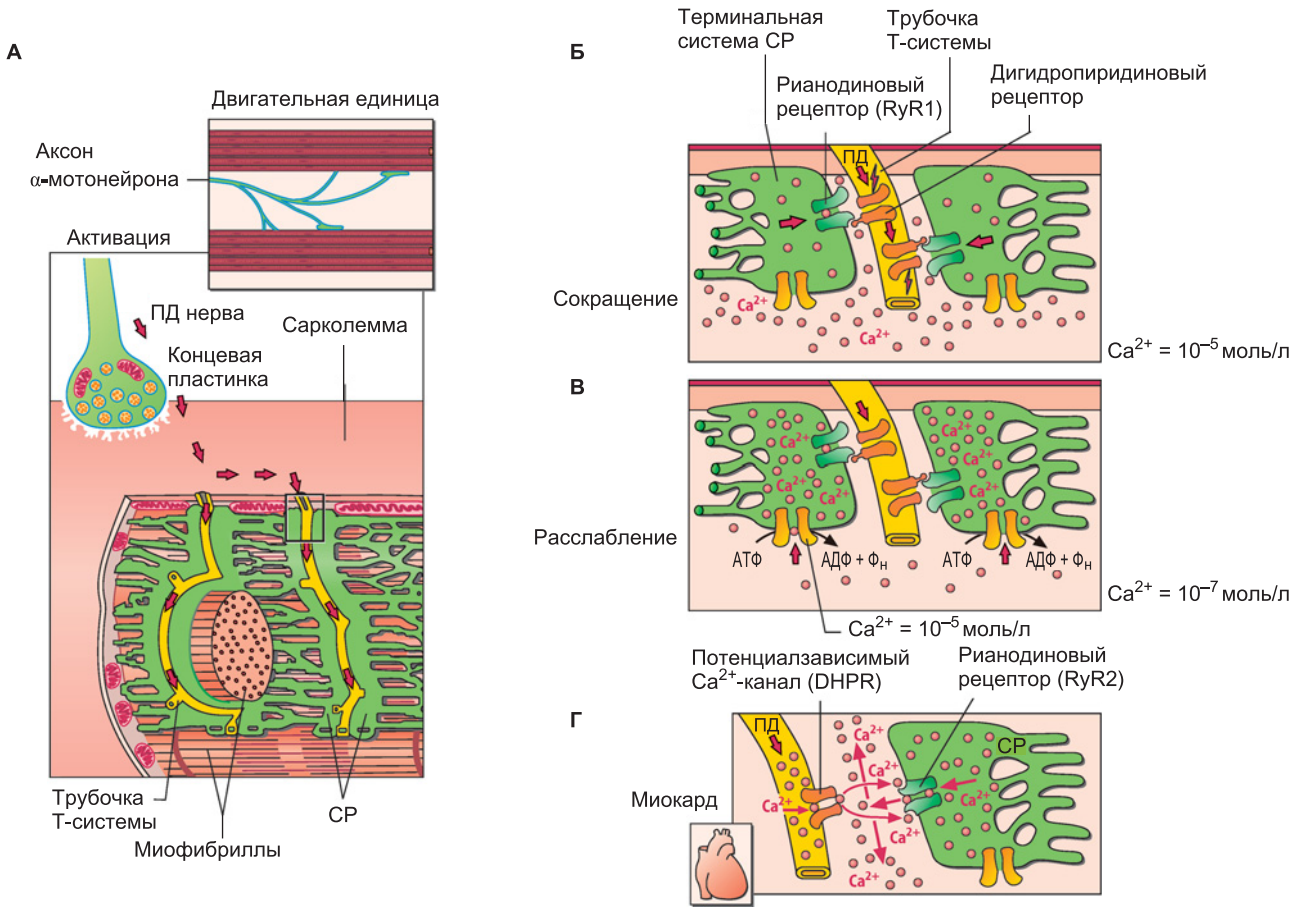



**Рис. 6.7. Электромеханическое сопряжение. А.** Активация индивидуальной двигательной единицы (*на вставке*: для упрощения представлена двигательная единица только с двумя мышечными волокнами). При поступлении потенциала действия (ПД) и передаче сигнала через нервно-мышечный синапс происходит деполяризация сарколеммы, внутренняя сторона которой в состоянии покоя заряжена отрицательно (*красные стрелки*); возбуждение распространяется по трубочкам Т-системы. **Б.** В результате взаимодействия рецепторов дигидропиридинового и рианодинового типа открываются ионные каналы RyR1-типа и ионы $Ca^{2+}$ выходят в цитоплазму; миофибриллы сокращаются. **В.** Прекращение электрических сигналов сопровождается расслаблением мышцы: благодаря работе АТФ-зависимого $Ca^{2+}$-насоса ($Ca^{2+}$-АТФазы) в мембране СР цитоплазматический уровень $Ca^{2+}$ снижается до $10^{-7}$ моль/л. **Г.** Механизм $Ca^{2+}$-индуцированного высвобождения ионов $Ca^{2+}$ в клетках миокарда

ные мостики отсоединяются от актина; развитие силы прекращается.

### 6.3. *Злокачественная гипертермия*

**Общие сведения.** Наряду с миастенией (см. Введение) существует патология мышц, связанная с нарушением электромеханического сопряжения. Это злокачественная гипертермия — редкое фармакогенетическое заболевание, которое характеризуется развитием осложнений у больных при общем наркозе, преимущественно в случае использования ингаляционных анестетиков (например, галотана).

**Этиология и патогенез.** Основу заболевания, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу, составляет мутация в гене рецептора рианодинового типа в мембране СР. Некоторые анестетики вызывают у пациентов неконтролируемое повышение цитоплазматической концентрации $Ca^{2+}$ вследствие высвобождения этих ионов из СР. В результате возникают сильные спонтанные сокращения скелетных мышц, сопровождаемые значительным выделением тепла из-за повышенного уровня расщепления АТФ. Возможен быстрый летальный исход.

**Электромеханическое сопряжение в сердечной мышце.** В отличие от волокон скелетной мышцы, в клетки миокарда при каждом сокращении поступает $Ca^{2+}$ из внеклеточной среды (рис. 6.7Г). Во время потенциала действия в мембране трубочек Т-системы кардиомиоцита открываются **потенциалзависимые $Ca^{2+}$-каналы L-типа**, которые соответствуют дигидропиридиновым рецепторам. После входа в клетку $Ca^{2+}$ диффундирует к находящимся поблизости $Ca^{2+}$-каналам типа RyR2 (рианодиновым рецепторам, характерным для миокарда), вызывая их открывание (рис. 6.7Г). Цитоплазматическая концентрация $Ca^{2+}$ повышается до $10^{-6}$ моль/л, и вскоре происходит сокращение. В данном случае речь идет о **$Ca^{2+}$-индуцированном высвобождении ионов $Ca^{2+}$** (гл. 2). Это явление в менее выраженной форме наблюдается и в клетках скелетной мышцы.

**Коротко**

**Запуск сокращения**

Во время потенциала действия и последующей реполяризации поперечно-полосатых мышечных волокон в плазматической мембране (сарколемме) регистрируются ионные токи, изучаемые в физиологии мембран. При потенциале действия открываются потенциалзависимые $Na^+$-каналы, а в миокарде, кроме того, потенциалзависимые $Ca^{2+}$-каналы. При реполяризации из клеток выходят $K^+$-токи; для клеток скелетных мышц характерны также выходящие $Cl^-$-токи, которые способствуют стабилизации мембранного потенциала покоя. Поддержание потенциала покоя обеспечивается АТФ-зависимым $Na^+/K^+$-насосом ($Na^+/K^+$-АТФазой).

Мембрана мышечной клетки образует трубкообразные углубления — систему поперечных трубочек (Т-систему). Т-система соединяется с внутриклеточной мембранной системой продольных трубочек, аккумулирующей $Ca^{2+}$ (иначе говоря, с СР).

Электромеханическое сопряжение — это ряд событий. Потенциалы действия распространяются от плазматической мембраны по мембранам Т-системы внутрь мышечного волокна; из терминальных цистерн СР высвобождается $Ca^{2+}$; активируется рабочий цикл поперечных мостиков, т. е. происходит сокращение волокна. Когда АТФ-зависимый $Ca^{2+}$-насос вновь перекачает $Ca^{2+}$ в СР, активность поперечных мостиков прекращается — происходит расслабление мышцы.

## 6.4. Нейрорегуляция мышечной силы

### *Частота потенциалов действия и тетаническое сокращение*

**!** При высокой частоте потенциалов действия возникает слитное устойчивое сокращение — тетанус; во время тетанического сокращения цитоплазматическая концентрация $Ca^{2+}$ повышается.

**Произвольные сокращения.** Силу своих скелетных мышц человек может изменять произвольно. **Регуляцию силы** осуществляет центральная нервная система. Прежде чем перейти к механизмам регуляции, рассмотрим, как зависит от частоты стимулов саркоплазматическая концентрация $Ca^{2+}$ и сокращение скелетной мышцы.

**Кальциевые сигналы при одиночном сокращении и тетанусе.** В изолированном волокне скелетной мышцы можно зарегистрировать люминесценцию чувствительного к $Ca^{2+}$ вещества-индикатора в качестве показателя изменений концентрации $Ca^{2+}$ во время изометрических сокращений (**рис. 6.8**). При стимуляции волокна с частотой 5 Гц высвобождаемый $Ca^{2+}$ тут же возвращается в СР и люминесцентные сигналы воспроизводят форму каждого отдельного мышечного сокращения. При частоте 10 Гц последовательные сокращения накладываются друг на друга, общее мышечное напряжение нарастает; происходит **суперпозиция (суммация)** одиночных сокращений. Однако после каждого отдельного сокращения концентрация $Ca^{2+}$ в цитоплазме снова падает почти до уровня покоя. Только при еще более высокой частоте стимулов (и соответственно потенциалов действия), достигающей 20 Гц и больше, повышенная концентрация $Ca^{2+}$ удерживается в течение всего периода стимуляции, поскольку $Ca^{2+}$-АТФаза не успевает воз-

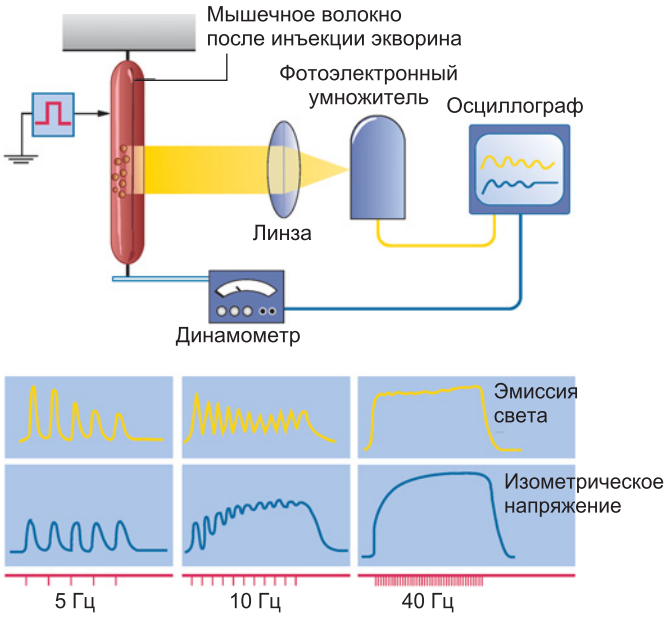



**Рис. 6.8. $Ca^{2+}$-сигналы при тетанических сокращениях.** *Вверху*: схема эксперимента, демонстрирующего высвобождение $Ca^{2+}$ в мышечных волокнах. *Внизу*: эмиссия света (*желтые кривые*) и изометрические сокращения (*синие кривые*) при стимуляции мышечного волокна с частотой 5, 10 и 40 Гц (длительность стимула 0,5 мс). При повышении частоты стимулов одиночные сокращения сливаются в зубчатый тетанус, затем в гладкий. Использовался люминесцентный белок экворин, испускающий свет при взаимодействии с $Ca^{2+}$

вращать $Ca^{2+}$ в СР. Теперь одиночные сокращения сливаются — сначала частично, затем полностью (рис. 6.8); возникает гладкий **тетанус**.

**Частота стимуляции, обеспечивающая слитное сокращение — тетанус.** Последовательные одиночные сокращения сливаются в гладкий тетанус, когда промежутки между стимулами (вызывающими потенциалы действия) составляют менее трети или четверти продолжительности одиночного сокращения. Кроме того, частота стимуляции, необходимая для развития тетануса, тем ниже, чем продолжительнее одиночное сокращение. Следовательно, для тетанического сокращения волокон медленного типа достаточна более низкая частота, чем для волокон быстрого типа. При этом минимальный промежуток между последовательными стимулами в составе тетануса должен быть не короче рефрактерного периода, длительность которого примерно соответствует потенциалу действия (2–3 мс).

■■■ Тетанус–контрактура–тетания. Продолжительное сокращение в отсутствие потенциалов действия (например, при добавлении кофеина в среду) называется **контрактурой**. Это состояние следует отличать от тетануса, так же как и **тетанию** — следствие нарушения возбудимости мембран при дефиците $Ca^{2+}$ в среде. Особое внимание стоит уделять **столбняку** (*tetanus*); это заболевание, вызываемое токсином бактерии *Clostridium tetani*, характеризуется судорогами, опасными для жизни.

## *Регуляция сократительной силы двигательных единиц*

! Сила мышечных сокращений регулируется центральной нервной системой путем изменения частоты разрядов, генерируемых мотонейронами, и количества вовлекаемых в возбуждение двигательных единиц.

**Сила сокращений и частота потенциалов действия.** Как показано на рис. 6.8, сила тетанического сокращения зависит от частоты электрических сигналов. Это обстоятельство имеет физиологическое значение для нашего организма, поскольку **произвольные сокращения** обычно носят тетанический характер. При повышении частоты потенциалов действия мотонейрона с 10 до 50 в секунду (для мотонейронов некоторых мышц быстрого типа частота может составлять 100 Гц) возникает гладкий устойчивый тетанус (вместо неполного зубчатого тетануса) и сила сокращения повышается в 2–8 раз. Даже при низкой частоте разряда суммарное напряжение мышцы удерживается на одном и том же уровне благодаря тому, что разные двигательные единицы достигают максимального сокращения асинхронно. Причины повышенного мышечного напряжения во время гладкого тетануса могут быть следующими:

- длительность сокращения, при которой степень растяжения последовательных эластичных элементов достаточна для передачи максимальной силы к сухожилиям;
- насыщение тропонина С ионами $Ca^{2+}$, для чего необходима высокая частота возбуждения.

**Вовлечение двигательных единиц.** Сила, развиваемая индивидуальной двигательной единицей при одиночном сокращении, практически не варьируется: все ее волокна либо сокращаются, либо расслаблены (поскольку каждое из них подчиняется **закону все или ничего**; разд. 4.6). Однако сила сокращений (а также скорость; разд. 6.5) скелетных мышц весьма эффективно изменяется за счет активации **разного числа двигательных единиц**. При слабом произвольном сокращении мышцы потенциалы действия наблюдаются лишь в некоторых двигательных единицах (рис. 6.9). При сильном произвольном сокращении разряды возникают во многих двигательных единицах. В результате усиливается и регистрируемая с поверхности кожи интегральная электрическая активность мышцы — тем значительнее, чем интенсивнее сокращаются участки мышц под электродами, наложенными на кожу. Чем меньше размеры (а значит, и сила) каждой двигательной единицы, тем тоньше регулируется суммарное усилие всей мышцы.

**Рефлекторный тонус.** Даже в состоянии видимого покоя в некоторых мышцах регистрируется слабая электрическая активность. Низкочастотные

разряды небольшого числа двигательных единиц могут обеспечивать непроизвольное рефлекторное напряжение позных мышц. Такой **нейрогенный тонус** модулируется системой γ-эфферентов мышечных веретен (разд. 7.4). Во время умственного напряжения или эмоционального возбуждения нейрогенный тонус непроизвольно усиливается, а полностью исчезает только при глубоком расслаблении.

### *Электромиографическая диагностика*

> **!** Регистрация электромиограммы (ЭМГ) осуществляется в диагностических целях при подозрении на нервно-мышечное заболевание.

**Клиническая электромиография.** Регистрация ЭМГ позволяет прослеживать потенциалы действия двигательных единиц во время мышечной деятельности (**рис. 6.9**). С помощью поверхностных накожных электродов можно регистрировать суммарную активность мышц; игольчатые электроды, введенные в мышцу, обеспечивают более точные диагностические характеристики электрических сигналов. В обоих случаях частота и амплитуда потенциалов регистрируются внеклеточно. Амплитуда зависит от количества активных (генерирующих импульсные разряды) двигательных единиц или мышечных волокон в непосредственной близости от электродов. Если активны несколько ближайших двигательных единиц, то их асинхронная активность создает картину повышенной частоты потенциалов действия. Электромиограмма дает также представление о том, сколько функциональных двигательных единиц содержат мышцы, активность которых регистрируют электроды.

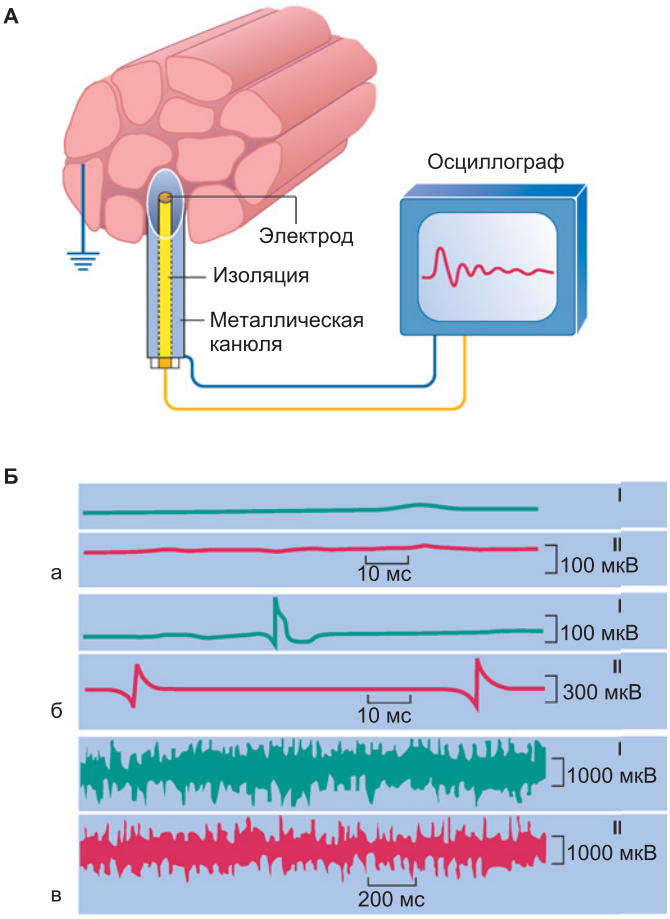



**Рис. 6.9. Электромиография. А.** Схема внеклеточной регистрации электрической активности с помощью концентрического игольчатого электрода, введенного в мышцу между волокнами двигательной единицы. **Б.** Внеклеточная регистрация потенциалов действия двумя электродами одновременно от двух двигательных единиц (I и II). **а** — мышца в состоянии расслабления; **б** — слабое произвольное сокращение (видна асинхронная активность двух двигательных единиц); **в** — максимальное произвольное сокращение

**Электромиографическое исследование при миотонии** (см. 6.2). Возбудимость сарколеммы повышается настолько, что даже при введении в мышцу игольчатого электрода спонтанно запускаются интенсивные разряды. Когда после периода покоя пациент произвольно напрягает мышцу, возникают продолжительные следовые разряды. Измененные ЭМГ-сигналы можно регистрировать также при нарушениях иннервации мышц. На первой стадии денервации (которая предшествует инактивационной атрофии мышцы) появляются спонтанные потенциалы действия (потенциалы фибрилляции). После продолжительной, полностью завершившейся денервации, например при **полиомиелите**, атрофированные мышечные волокна замещаются соединительной тканью; у оставшихся сохранившихся электромиографических сигналов очень низкая амплитуда.

### *Мышечная гипертрофия и атрофия*

> **!** Гипертрофия или атрофия могут сопровождаться долгосрочными изменениями мышечной силы.

**Мышечная гипертрофия.** Чем толще мышца, т. е. чем больше суммарная площадь поперечного сечения ее волокон, тем более значительную силу она может развить. Как известно, с помощью тренировки человек может добиться мышечной гипертрофии; при этом увеличивается диаметр мышечных волокон, тогда как их количество в мышце не изменяется (в случае гиперплазии количество мышечных волокон, напротив, возрастает!). В клетках гипертрофированной мышцы разрушается большее количество белка, чем синтезируется.

**Мышечная атрофия.** Если, наоборот, в течение длительного времени разрушение мышечных белков преобладает над их синтезом, наступает мышечная атрофия; развиваемая сила будет ниже

нормы. Усиливающаяся атрофия характерна для бездействующих мышц, денервации, а также наблюдается при старении.

**Коротко**

**Регуляция мышечной силы**

Повышение частоты стимулов приводит к суммации одиночных сокращений, так что развивается неполный (зубчатый) тетанус (физиологическая форма сокращения!), вплоть до полного (гладкого) тетануса. При **тетанических сокращениях** цитоплазматическая концентрация $Ca^{2+}$ во время промежутков между импульсами остается повышенной. При переходе от низкочастотного неполного тетануса к гладкому мышечная сила возрастает в 2–8 раз. ЦНС может регулировать мышечную силу посредством двух разных механизмов: изменением частоты разряда мотонейронов или вовлечением двигательных единиц.

При диагностике нарушений нервно-мышечных функций используется **электромиографический метод**.

Вследствие **гипертрофии** или **атрофии** мышц могут возникать стойкие изменения мышечной силы.

## 6.5. Механика сокращения скелетной мышцы

### *Характеристики мышечных сокращений и мышечной силы*

**!** Для описания мышечных сокращений используют такие показатели, как сила, длина и время, а также скорость, работа и мощность; в механике мышечного сокращения различают активные и пассивные составляющие силы мышцы, а также упругие и сократительные компоненты.

**Механика мышечного сокращения.** Механическая деятельность мышцы характеризуется тремя основными переменными: **силой, длиной** и **временем**. Эти показатели позволяют рассчитать функциональные параметры: **работу, скорость укорочения** и **мощность**; далее они будут рассмотрены подробнее.

**Пассивная и активная сила. Механические свойства** скелетной мышцы подробно исследованы в экспериментах на изолированном препарате (**рис. 6.10**А). Когда мышца расслаблена (в отсутствие стимуляции), она сохраняет длину покоя за счет фиксации обоих ее концов. В этом состоянии она не генерирует активную силу, однако при ее растяжении возникает пассивное напряжение. Если мышцу, закрепленную при длине покоя, активировать электрическим стимулом, она будет развивать напряжение, однако не будет укорачиваться; это состояние называется **изометрическим сокращением** (рис. 6.10). При таком режиме деятельности сократительные элементы мышечного волокна передают силу регистрирующему устройству или сухожилию через посредство упругих внутримышечных структур. Такие структуры, последовательно соединенные с сократительным аппаратом, располагаются с одной стороны мышцы в поперечных мостиках, с другой стороны — в Z-пластинках и на концах сухожилий.

**Аналоговая модель**. Упрощенная модель мышцы представляет собой систему из трех элементов (рис. 6.10А):

- сократительный элемент (СЭ);
- последовательный упругий элемент (ПоУЭ);
- параллельный упругий элемент (ПаУЭ) (расположен параллельно СЭ и ответственен за пассивную выработку энергии).

*Механическая аналоговая модель мышечного сокращения* (*независимо от представлений о соответствующих молекулярных механизмах*) *успешно применяется в проектах по биомеханике, например при разработке ортопедических протезов для пациентов с нарушениями нервно-мышечной системы.*

### *Соотношение между силой и длиной мышцы*

**!** Пассивное напряжение и активная сила зависят от степени растяжения мышцы.

**Кривая напряжения покоя.** Соотношение между длиной и пассивной силой мышцы представлено на рис. 6.10Б. В отличие от упругого элемента, сила не увеличивается линейно при растяжении мышцы: кривая напряжения покоя поднимается тем круче, чем больше степень растяжения. Таким образом, **модуль упругости** мышцы в состоянии покоя возрастает при ее растяжении. Упругость и пассивное напряжение обеспечиваются отчасти волокнами титина, отчасти другими параллельными упругими элементами, такими как соединительнотканные структуры между мышечными волокнами. Как показано на рис. 6.10Б, пассивная жесткость существенно различается у разных скелетных мышц: для некоторых мышц кривая напряжения покоя круто поднимается (М1), тогда как для других она отклоняется вниз (М2).

**Соотношение между активной силой и длиной мышцы.** От степени предварительного растяжения зависит также максимальная величина активной силы, которую мышца может выработать при данной длине. Во время сокращения активная сила суммируется с пассивным напряжением мышцы (рис. 6.10Б, *а—б* и *а'–б'*). Если при изометрических сокращениях регистрировать максимальную силу, развиваемую при данной длине мышцы, можно построить **кривую изометрических максимумов** (рис. 6.10Б). Ее форма не одинакова для разных мышц, причем различия от-

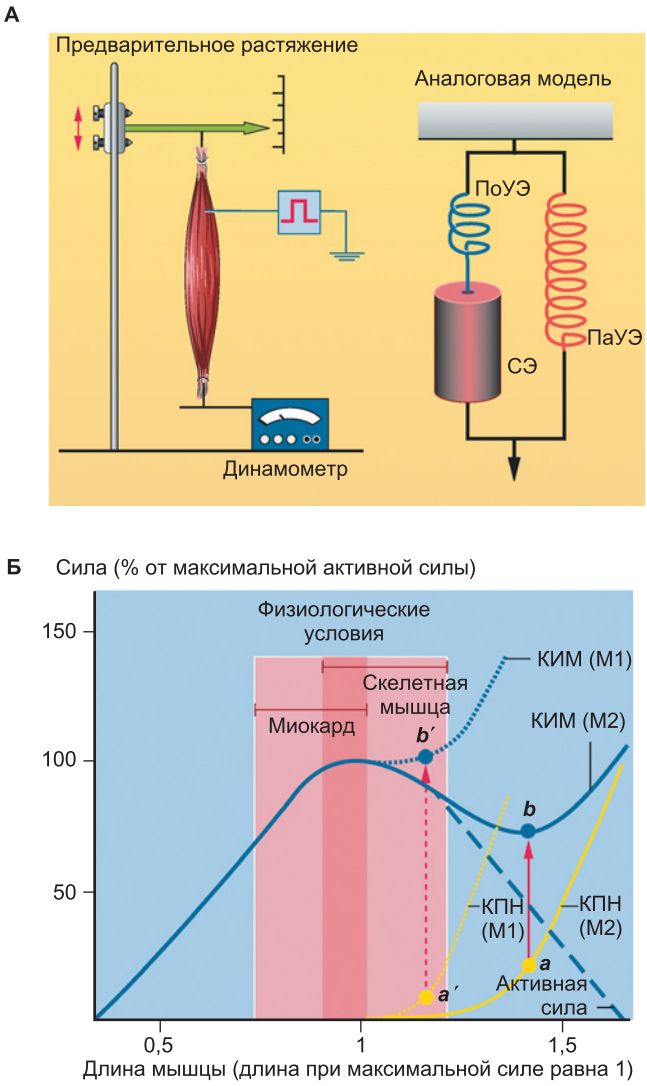



**Рис. 6.10. Соотношение между силой и длиной мышцы. А.** *Слева*: схема экспериментальной установки для регистрации изометрических сокращений; мышца закреплена между датчиком силы и подвесным устройством, позволяющим регулировать степень растяжения мышцы. *Справа*: аналоговая модель мышцы, состоящая из сократительного элемента (СЭ), последовательного упругого элемента (ПоУЭ) и параллельного упругого элемента (ПаУЭ). **Б.** Диаграмма соотношения между длиной и силой для двух скелетных мышц с высоким (мышца М1) либо низким (мышца М2) пассивным напряжением в покое. Представлены кривые пассивного напряжения мышцы в покое (КПН) и кривые изометрических максимумов (КИМ). Общая сила при определенной степени предварительного растяжения (*b* либо *b*') складывается из пассивной силы (*a* либо *a*') и активной изометрической силы сокращения (*a*–*b* либо *a*'–*b*'). *Прерывистая синяя линия* относится только к активной силе. Площади красных прямоугольников соответствуют рабочей области скелетной и сердечной мышц человека в физиологических условиях

носятся лишь к тому участку кривой, который соответствует силе, развиваемой при большей длине мышцы. К примеру, кривая изометрических максимумов для мышцы М1 имеет локальный минимум в пункте *б*, в отличие от кривой для мышцы М2.

Эти различия относятся только к форме **кривых напряжения покоя**, поскольку зависимость активной силы от длины аналогична для обеих мышц (рис. 6.10Б). Кривая активной силы идет индивидуально, тогда как кривая напряжения покоя объединяется с кривой изометрических максимумов. Отметим, что наибольшая величина *активной силы* соответствует средним значениям мышечной длины. В физиологических условиях (*in situ*) деятельность скелетных мышц осуществляется при длине, которая близка к характеристическому оптимуму силы либо к начальной части спада кривой зависимости силы от длины; сердечная мышца, напротив, функционирует в условиях, соответствующих подъему кривой (рис. 6.10Б).

**Активная сила и область перекрывания актина и миозина.** «Колоколообразная» форма кривой соотношения между активной силой и длиной (рис. 6.10Б) объясняется разной степенью перекрывания актиновых и миозиновых филаментов (**рис. 6.11**). При изометрическом сокращении одиночного мышечного волокна кривая зависимости активной силы от длины саркомера образует характерный максимум в виде узкого плато при длине саркомера 2,0–2,2 мкм (рис. 6.11 *слева*, *точка в*); это примерно соответствует длине мышцы в состоянии покоя. При уменьшении длины саркомера его сила снижается, поскольку направленные навстречу друг другу актиновые филаменты двух его половин начинают перекрываться, а толстые миозиновые филаменты упираются в Z-пластинки (рис. 6.11, *точка* а). Кроме того, расстояние между параллельными миофиламентами увеличивается, затрудняя прикрепление активных поперечных мостиков. В физиологических условиях (*in situ*) большинство мышц укорачиваются не более чем до 50–70% своей длины в покое. Когда мышечные волокна растянуты больше, чем их длина в покое, сила сокращения уменьшается, поскольку актиновые филаменты вытянуты из миозиновых пучков. Если длина саркомера достигает ~3,6 мкм, активная сила уже не развивается (рис. 6.11, *точка d*). Кривая, представленная на рис. 6.11, получена в экспериментах на скелетной мышце лягушки. Что касается мышц человека, то здесь возможны как оптимальная длина саркомеров (рис. 6.11, плато на графике), так и длина, исключающая развитие активной силы. Например, в длинном разгибателе пальцев кисти человека (*musculus extensor digitorum longus*) *in vivo* выявлены саркомеры длиной более 3 мкм.

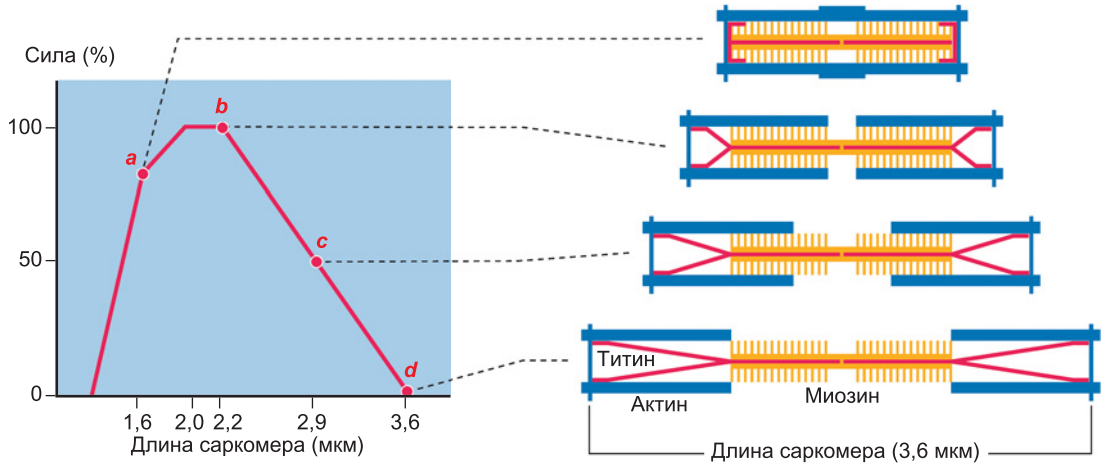



**Рис. 6.11. Соотношение между силой сокращения, длиной саркомера и степенью перекрытия филаментов.** *Слева*: максимальная изометрическая сила индивидуального мышечного волокна, развиваемая во время тетануса в зависимости от длины саркомера. *Справа*: перекрытие актиновых и миозиновых филаментов при длине саркомера, равной 1,6; 2,2; 2,9 и 3,6 мкм

## *Формы сокращений и мышечная работа*

**!** Изометрические и изотонические сокращения в физиологических условиях (*in vivo*) практически никогда не встречаются в чистом виде; обычно они бывают смешанными. Когда мышца сокращается при нагрузке, она совершает внешнюю работу.

**Формы сокращений.** Существуют две основные формы сокращения.

- Изометрическое сокращение (также см. выше) — развитие силы (напряжения) при постоянной длине мышцы (рис. 6.10Б).
- Изотоническое сокращение — укорочение мышцы без изменений ее силы (напряжения) (**рис. 6.12**, *точки а–в*). Регистрация максимальных изотонических сокращений при разной исходной длине мышцы позволяет построить кривую изотонических максимумов; на рис. 6.12А она располагается под кривой изометрических максимумов.

**Смешанные формы сокращений.** Для живого организма не свойственны изометрические или изотонические сокращения в чистом виде; в деятельности наших мышц эти две основные формы сокращений используются в сочетаниях (рис. 6.12Б).

- При **установочном**, или **изготовочном**, **сокращении** мышца вначале сокращается в изотоническом режиме до тех пор, пока сила достаточна для подъема груза; когда дальнейшее укорочение мышцы становится невозможным, развивается мышечное напряжение, например движения жевательных мышц.
- При **ауксотоническом сокращении** мышца развивает силу (изометрическое напряжение) и одновременно укорачивается. Например, сокращение миокарда в фазу изгнания крови из желудочков во время сердечного цикла (гл. 26).
- При **удерживающем сокращении**, или **сокращении с запаздывающей нагрузкой**, мышца вначале развивает силу (изометрическое напряжение), затем осуществляет изотоническое сокращение, например при подъеме груза.

**Максимумы удерживающих сокращений.** На рис. 6.12 представлены результаты экспериментов с поднятием легкого (*c–g–g'*), умеренного (*c–d–e*) и тяжелого (*c–h–h'*) груза при тетанической стимуляции изолированной мышцы; исходная длина мышцы одна и та же. Путем соединения высших точек данных для каждого удерживающего сокращения получена кривая максимумов удерживающих сокращений. Как известно, при тяжелой нагрузке степень мышечного укорочения меньше, чем при легкой нагрузке.

**Мышечная работа.** Когда мышца поднимает груз на определенную высоту (высоту подъема), она выполняет внешнюю работу. Мышечная работа равна произведению высоты подъема (величины укорочения мышцы) на вес груза (силу). На графике соотношения между длиной мышцы и силой (рис. 6.12А) мышечная работа представлена площадью четырехугольника, стороны которого соответствуют развиваемой силе и величине укорочения мышцы. Четырехугольники, закрашенные розовым (рис. 6.12А), демонстрируют, что выполняемая работа больше при умеренной нагрузке (*c–d–e–f*), чем при тяжелой (*h–h'*) или легкой нагрузке (*g–g'*). Внешняя работа равна нулю, если нагрузка равна изометрической максимальной силе или если мышца сокращается без нагрузки.

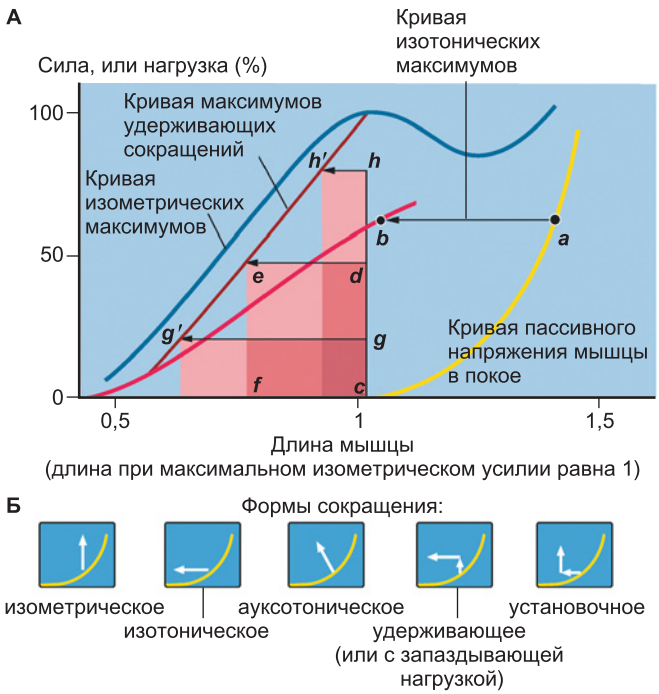



**Рис. 6.12. Соотношение между силой (нагрузкой) и укорочением мышцы при разных формах сокращения. А.** Регистрация максимальных изотонических сокращений, вызываемых тетанической стимуляцией при разной исходной длине мышцы (например, *a*–*b*) позволяет построить кривую изотонических максимумов (*розовая линия*). Если изотоническому укорочению мышцы предшествует изометрическое напряжение, то возникает удерживающее сокращение (например, *c*–*d*–*e*, либо *c*–*g*–*g*', либо *c*–*h*–*h*'). Выполненная в этом режиме мышечная работа достигает максимума при средней нагрузке (площадь прямоугольника *c*–*d*–*e*–*f*) и снижается при меньшей (*c*–*g*–*g*') или большей нагрузке (*c*–*h*–*h*'). Данные, полученные для высшей точки удерживающего сокращения, позволяют построить кривую максимумов удерживающих сокращений. **Б.** Формы сокращения

### *Скорость укорочения и мощность мышцы*

**!** Наиболее высокая скорость укорочения мышцы регистрируется в отсутствие нагрузки; с увеличением нагрузки скорость снижается. Мощность мышцы равна произведению мышечной силы на скорость укорочения; мощность максимальна при умеренной скорости укорочения мышцы.

**Соотношение между нагрузкой (силой) и скоростью укорочения мышцы.** Если при сокращении мышца укорачивается, скорость укорочения зависит от нагрузки (**рис. 6.13**А). Сила, которую мышца может развить во время сокращения, соответствует нагрузке. В отсутствие нагрузки мышца сокращается с **максимальной скоростью** ($B_{max}$). С увеличением нагрузки (по данным Хилла, 1938 г.) скорость сокращения гиперболически снижается (рис. 6.13А). При очень быстром сокращении мышца, напротив, способна развивать гораздо менее значительную силу, чем при медленном сокращении. Вот почему при выполнении рывка спортсмен поднимает более тяжелый вес, чем во время толчка штанги.

**Факторы, определяющие соотношение между силой и скоростью.** $V_{max}$ соответствует максимальной скорости скольжения филаментов актина и миозина относительно друг друга. Чем быстрее

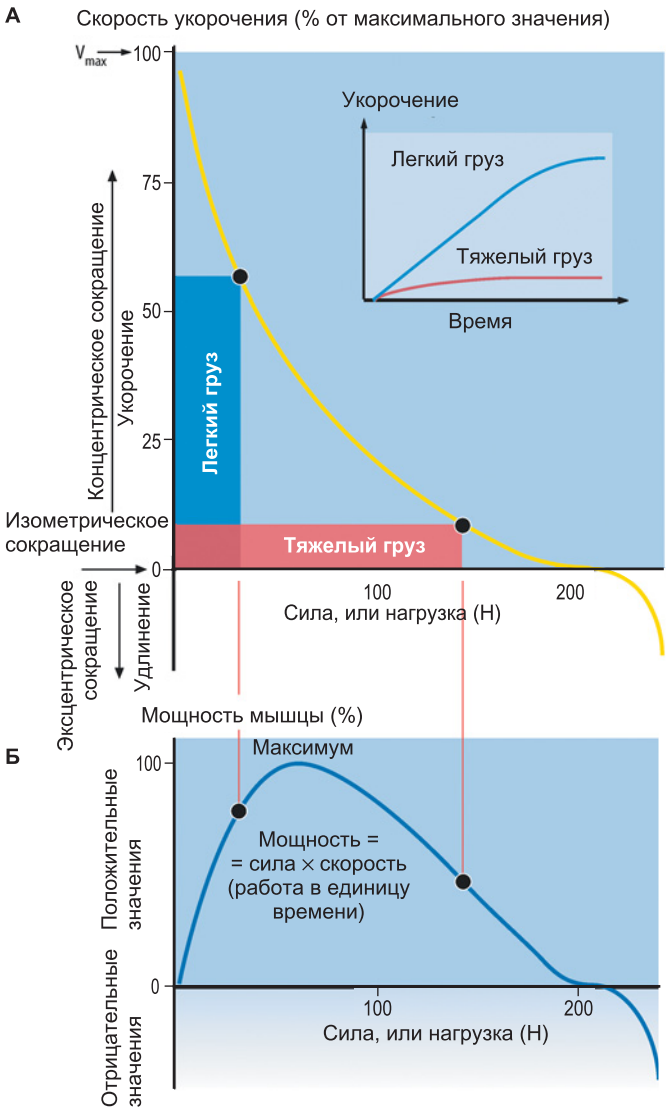



**Рис. 6.13. Соотношение между силой (нагрузкой) и скоростью или мощностью сокращения. А.** Гиперболическая кривая по Хиллу. *Ось абсцисс*: нагрузка, или сила мышцы плеча человека, измеренная в ньютонах (Н). *Ось ординат*: скорость сокращения, выраженная в % от максимальной скорости в отсутствие нагрузки ($V_{max}$). Площади прямоугольников характеризуют мощность мышечной работы при легкой (*синий цвет*) и тяжелой нагрузке (*красный цвет*). *На вставке вверху справа*: временной ход укорочения мышцы при легкой (*синяя линия*) и тяжелой нагрузке (*красная линия*). **Б.** Мощность (произведение мышечной силы на скорость укорочения) в зависимости от нагрузки

миозиновые головки расщепляют АТФ и вступают во взаимодействие с актином (т. е. чем выше активность АТФазы миозина), тем больше скорость элементарных актов скольжения. Мышечные волокна быстрого типа обладают АТФазой с высокой активностью, поэтому могут сокращаться очень быстро (табл. 6.3). Однако, несмотря на одинаковую скорость расщепления миозина в мышцах двух типов, время их укорачивания может различаться. Длинные мышцы сокращаются быстрее, чем короткие, за счет суммирования расстояний, на которые укорачиваются последовательные саркомеры в миофибриллах. Кроме того, нужно учитывать, что ЦНС регулирует не только силу, но и скорость сокращения, которая (при стабильной нагрузке) может быть различной.

**Концентрические и эксцентрические сокращения.** Если активированная мышца укорачивается, преодолевая сопротивление нагрузки, то это — **концентрическое сокращение** (рис. 6.13А). Если величина нагрузки соответствует силе, развиваемой при изометрическом напряжении, то мышца уже не укорачивается (изометрическое сокращение). При еще более значительной нагрузке активированная мышца растягивается; происходит **эксцентрическое сокращение** (рис. 6.13А). Такое сокращение, вероятно, составляет часть нормальной последовательности движений локомоторных мышц, однако оно сопровождается патологическими явлениями. С одной стороны, когда нетренированный человек поднимается в гору, эксцентрические сокращения некоторых мышц ног создают полезный эффект, поскольку препятствуют сползанию ступней. С другой стороны, при растяжении мышечных волокон часто возникают болезненные микротравмы и затем развивается **синдром отсроченной мышечной боли** (см. 6.4).

**Мощность мышечной работы.** Мощность мышечной работы равна **произведению мышечной силы на скорость укорочения** (или работе в единицу времени). На рис. 6.13А мощность представлена площадью прямоугольника, стороны которого соответствуют силе и скорости. Известно, что при легкой и при тяжелой нагрузках мощность субмаксимальна (рис. 6.13Б). При нагрузке, равной примерно одной трети максимальной изометрической силы ($1/3V_{max}$), мощность максимальна. Практическими примерами для пояснения рассматриваемых понятий могут служить обычная поездка на велосипеде или подъем в гору по извилистой тропе.

## 6.4. *Синдром отсроченной мышечной боли (мышечная крепатура)*

**Симптомы.** Мышечная боль начинается обычно через некоторое время после эксцентрических сокращений, осуществляемых в связи с непривычными тормозящими (обычно спортивными) движениями, и продолжается примерно в течение недели. Особенно сильная боль проявляется в нетренированных мышцах, вероятно, вследствие недостаточной временно́й координации двигательных единиц, из-за чего отдельные группы волокон получают избыточную нагрузку. Мышечная боль проходит без последствий. Через несколько недель то же самое движение уже не вызывает боли.

**Патогенез.** Внешняя растягивающая сила, которая воздействует на мышцу во время ее сокращения, вызывает разрывы саркомеров (**микротравмы**), прежде всего в области Z-пластинок. Согласно другому объяснению, боль возникает из-за аутолиза поврежденных мышечных волокон и развития **отека** с высвобождением веществ, вызывающих боль (таких, как ионы $K^+$ или брадикинин). Мышечную крепатуру может также вызвать продолжительная интенсивная активация метаболизма, например при марафонском беге, на что указывают воспалительные реакции.

**Лечение.** Улучшение происходит при растяжении мышцы и легкой динамичной работе. Эффективного медикаментозного лечения не существует. Лучшая профилактика — инициация кратковременной мышечной крепатуры.

### Коротко

**Мышечная механика**

Мышечное сокращение описывается такими переменными, как сила, длина и время сокращения, а также работа, мощность и скорость.

Механические свойства мышцы показаны на графике соотношения между силой и длиной мышцы; представлены кривые пассивного напряжения в покое и активной сократительной силы. Сила сокращения зависит от предварительного растяжения или от фактической длины саркомера; активная сила максимальна при длине саркомера 2,0–2,2 мкм. Активная сила зависит от длины мышцы, что объясняется **взаимным перекрыванием актиновых и миозиновых филаментов**.

Различают две основные формы сокращения — изометрическое (развитие силы без укорочения) и изотоническое (укорочение при постоянной силе). Обычно в организме используются их сочетания.

**Работа, мощность и скорость сокращения**

Мышечная работа равна произведению силы (нагрузки) на величину укорочения мышцы (высоту подъема груза). Мощность мышцы (произведение силы на скорость укорачивания) и работа максимальны при нагрузках средней величины. Скорость сокращения мышцы уменьшается при повышении нагрузки; ненагруженная мышца сокращается с максимальной скоростью.

## 6.6. Энергетика сокращения скелетной мышцы

*Источник энергии для мышечной деятельности*

**!** В рабочем цикле поперечных мостиков АТФ служит непосредственным источником энергии; запас АТФ в мышце пополняется за счет трех различных механизмов: прямого фосфорилирования, гликолиза, окислительного фосфорилирования.

**Возобновление АТФ.** Аденозинтрифосфат расщепляется в мышце АТФазой миозина до АДФ и фосфата. Небольшой запас АТФ, имеющийся в мышечной клетке к началу активности, достаточен лишь для нескольких сокращений. Однако в мышце действуют **три различных механизма пополнения запаса АТФ (табл. 6.2)**:

- прямое фосфорилирование АДФ фосфатной группой креатинфосфата;
- анаэробное образование АТФ посредством гликолиза (2–3 моль АТФ на 1 моль глюкозы);
- аэробная регенерация АТФ путем окислительного фосфорилирования (~30 моль АТФ на 1 моль глюкозы) в митохондриях.

**Ресинтез АТФ за счет креатинфосфата.** Чрезвычайно быстрый процесс ресинтеза АТФ (в течение 10–20 с) путем переноса фосфатной группы от креатинфосфата к АДФ (реакция Ломана) служит своего рода буфером, обеспечивающим необходимое внутриклеточное содержание АТФ в самом начале сократительной активности.

**Гликолиз.** При интенсивной и продолжительной механической работе требуется ресинтез АТФ. В течение короткого времени (несколько минут) ресинтез АТФ может быть обеспечен с относительно высокой скоростью благодаря расщеплению глюкозы, входящей в состав гликогена (табл. 6.2.). Однако энергетические ресурсы, освобождаемые при анаэробном гликолизе, ограничены; они достигают предела в течение ~30 с. Гликолиз приводит к накоплению молочной кислоты в межклеточной жидкости и крови. В итоге развивается метаболический ацидоз, который ограничивает работоспособность и вызывает **утомление**.

**Аэробный энергетический обмен.** В самом начале продолжительной мышечной активности осуществляется аэробное образование АТФ (с некоторой задержкой — через 30–60 с после начала мышечной работы). Это происходит в результате окислительного фосфорилирования при повышенном потреблении $O_2$ (дыхательная цепь). Энергия, необходимая для ресинтеза АТФ, поступает от окисления углеводов или жиров (табл. 6.2). Если при длительной работе скорости образования и расщепления АТФ сравниваются, наступает **стационарное состояние** системы (*steady state*), когда уровни АТФ и креатинфосфата в цитоплазме постоянны. При интенсивных физических упражнениях (например, у спортсменов) скорость расщепления АТФ может увеличиваться в 100 раз. Чтобы во время продолжительной работы поддерживалась постоянная мощность (т. е. стационарное состояние), должна также увеличиваться скорость ресинтеза АТФ посредством окислительного фосфорилирования. Поскольку для ресинтеза АТФ требуется кислород (~1/6 моль $O_2$ на 1 моль АТФ), потребление $O_2$ возрастает так, что может в 100 раз превысить уровень покоя. Соответственно в работающих мышцах увеличивается скорость расщепления жирных кислот и гликогена.

Аэробный синтез поставляет гораздо более значительное количество АТФ в расчете на 1 моль глюкозы, но в 2–3 раза медленнее, чем при гликолизе. В аэробных условиях расщепление АТФ и механическая эффективность мышцы в 2–3 раза ниже, чем при гликолизе. Поэтому, с одной стороны, стайер при средней скорости ~5 м/с бежит на длинной дистанции едва ли не в 2 раза медленнее, чем спринтер на короткой дистанции. С другой стороны, в результате кратковременного усилия (например, при рывке на финишной прямой) стайер способен превысить характерную для него скорость за счет гликолитического расщепления дополнительного количества гликогена. При этом усиливается как образование, так и расщепление АТФ.

**Таблица 6.2.** Прямые и опосредованные источники энергии в скелетной мышце человека

| Источник энергии | Содержание (мкмоль/мышцы) | Реакции, обеспечивающие энергию |
|---|---|---|
| Аденозинтрифосфат (АТФ) | 5 | АТФ → АДФ + $Ф_н$ |
| Креатинфосфат (КФ) | 25 | КФ + АДФ → АТФ + К |
| Глюкоза в составе гликогена | 80–90 | Анаэробное расщепление через пируват до лактата (гликолиз). Аэробное расщепление через пируват до $CO_2$ и $H_2O$ |
| Триглицериды | 10 | Окисление до $CO_2$ и $H_2O$ |

АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат, К — креатин, $Ф_н$ — фосфат

**Погашение кислородной задолженности.** До тех пор пока в процессе длительной работы не начнется аэробный ресинтез, покрывающий расход АТФ, содержание креатинфосфата в цитоплазме падает вследствие его затраты в реакции Ломана. Запас креатинфосфата не пополняется до тех пор, пока не закончится сокращение мышцы и реакция Ломана не пойдет в обратном направлении. Необходимый для этого АТФ образуется в первые минуты расслабления мышцы по окончании мышечной работы в результате окислительного фосфорилирования, т. е. реакции с потреблением $O_2$. Поступающий в это время $O_2$ частично обеспечивает погашение кислородной задолженности, в т. ч. возмещение дефицита $O_2$, обусловленного анаэробным процессом гликолиза.

### *Активность АТФазы и типы мышечных волокон*

! От активности АТФазы миозина зависит характер сокращений мышцы; красные мышцы богаты миоглобином и укорачиваются медленно, белые мышцы содержат мало миоглобина и укорачиваются быстро, но подвержены утомлению.

**Скорость расщепления АТФ.** Скорость укорочения мышцы тем выше, чем быстрее совершаются рабочие циклы поперечных мостиков. Скорость рабочего цикла зависит от активности изоформ АТФазы миозина (разд. 6.2). Миозины быстрых мышц расщепляют большее количество АТФ в единицу времени, чем миозины медленных мышц.

**Типы мышечных волокон.** Характер сокращения мышцы в существенной мере зависит от состава изоформ миозина (прежде всего от их АТФазной активности). Большинство мышц, особенно у человека, содержат несколько (два и более) типов мышечных волокон, отличающихся по изоформам миозина. Есть три основных типа мышечных волокон: медленные волокна I типа, быстрые — IIA типа и самые быстрые — IIX типа. Последние имеют альтернативное название волокон IID типа и соответствуют волокнам IIB типа, которые встречаются у мелких млекопитающих, но не у человека. Однако скорость сокращения волокон IIX несколько меньше, чем у волокон IIB типа.

Индивидуальные мышечные волокна человека могут содержать единственную изоформу миозина либо две-три различные изоформы миозина (гибридные волокна). Типы мышечных волокон различаются не только по их АТФазной активности, но и по другим функциональным, структурным, биохимическим характеристикам, например по содержанию ферментов окислительного и гликолитического метаболизма, а также по присутствию **миоглобина** — родственного гемоглобину белка, обеспечивающего поступление $O_2$ в миоциты (**табл. 6.3**). От миоглобина зависит цвет мышц: белые мышцы содержат мало миоглобина, красные — много; кроме того, есть много смешанных типов мышц.

Красные мышцы, например мускулатура торса или камбаловидная мышца, в основном состоят из медленных волокон I типа с низкой активностью АТФазы миозина (табл. 6.3). Соответственно они отличаются низкой утомляемостью, малыми затратами энергии, выносливостью. Быстрые мышцы, имеющие белый или розоватый цвет (например, поясничная мышца, латеральная мышца бедра), содержат преимущественно волокна IIA и IIX типов с повышенной активностью АТФазы миозина. В то время как волокна IIA, подобно волокнам I типа, могут благодаря особенностям своего метаболизма долго удерживать нагрузку, гликолитические белые волокна IIX типа быстро утомляются и не способны к удержанию груза или длительной работе. Волокна IIX типа совершают только быстрые сильные движения, причем запас АТФ возобновляется главным образом анаэробным путем и в мышцах накапливается молочная кислота.

**Утомление.** В развитии мышечного утомления при продолжительных или частых и сильных сокращениях участвуют различные механизмы. Утомление можно определить как ослабленную

**Таблица 6.3.** Классификация типов волокон скелетных мышц человека

| Типы волокон | I | IIA | IIX (IID) |
|---|---|---|---|
| Цвет | красные | красные | белые |
| Содержание миоглобина | высокое | среднее | низкое |
| Скорость сокращения | медленная | быстрая | очень быстрая |
| Утомляемость | низкая | от низкой до средней | очень высокая |
| Метаболизм | окислительный | окислительный, близкий к гликолитическому | гликолитический |
| Активность АТФазы миозина | низкая | от средней до высокой | высокая |
| Активность лактатдегидрогеназы | низкая | от средней до высокой | высокая |

способность к поддержанию заданной силы. Это объясняется уменьшением количества $Ca^{2+}$, высвобождаемого из саркоплазматического ретикулума, а также нарушением взаимодействия миофибрилл с $Ca^{2+}$ из-за накопления молочной кислоты (внутриклеточный ацидоз) и фосфата. Связанные с утомлением изменения pH и повышение концентрации таких метаболитов, как фосфат и АДФ, можно проследить в мышечных клетках *in situ* с помощью метода ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопии). Накопление метаболитов, прежде всего молочной кислоты, не признается, как считалось ранее, причиной синдрома отсроченной мышечной боли (см. 6.4). Такая постепенно нарастающая боль возникает из-за микроповреждений мышц, подвергаемых непривычной интенсивной нагрузке.

### *Мышечная теплота и энергетический обмен*

**!** Мышцы с высокой эффективностью преобразуют химическую энергию в механическую энергию и тепло.

**Энергетический обмен и теплообразование.** При активации мышцы усиливается расщепление АТФ; интенсивность метаболизма в мышечной ткани возрастает в 100–1000 раз. Согласно первому закону термодинамики (закон сохранения энергии), химическая энергия, преобразуемая в мышце, должна быть равна сумме механической энергии (мышечной работы) и выделяемой теплоты. Даже в отсутствие физически измеряемой внешней мышечной работы (например, при изометрическом тетанусе, когда тело неподвижно находится в положении стоя) химическая энергия в мышце преобразуется в тепло (**теплоту изометрического напряжения**). Это означает, что в результате непрерывного циклического взаимодействия с актином поперечные мостики совершают в мышце значительную «внутреннюю» статическую работу. Причем более продолжительное статическое усилие сопровождается утомлением. Когда мышца поднимает груз, совершая внешнюю работу, она преобразует дополнительное количество АТФ и производит **теплоту укорочения**. Таким образом, дополнительное образование энергии в процессе изотонического сокращения пропорционально выполненной работе (эффект Фенна). Следует заметить, что тепло, выделяемое скелетными мышцами, играет роль в терморегуляции; примером служит холодовая дрожь — непроизвольные ритмичные сокращения скелетных мышц при охлаждении организма.

**Эффективность.** Гидролиз одного моля АТФ обеспечивает ~60 кДж энергии. Лишь 40–50% этой энергии сократительный аппарат преобразует в механическую энергию или работу; остальная часть выделяется в виде тепла в начале и во время сокращения мышцы, температура которой при этом несколько повышается. Преобразование энергии осуществляется в миофибриллах с коэффициентом эффективности ~40–50%. Однако механическая эффективность деятельности всей мышцы составляет не более 20–30%, поскольку вне миофибрилл во время сокращения и после него идут восстановительные внутриклеточные процессы, которые сопровождаются теплообразованием (**теплота восстановления**) и требуют значительных затрат энергии. Сюда относятся активность ионных насосов и окислительная регенерация АТФ. Чем больше произведенная работа, тем выше теплообразование, а также расход источников энергии и кислорода.

**Коротко**

**Энергетика сокращения скелетной мышцы**

АТФ служит непосредственным источником энергии сокращения мышцы. Обновление запаса АТФ в мышце происходит благодаря трем различным механизмам: переносу фосфатной группы от креатинфосфата к АДФ (реакция Ломана), гликолизу, окислению жирных кислот и углеводов. При аэробном синтезе АТФ потребление $O_2$ зависит от мышечной деятельности; во время продолжительной стационарной деятельности затраты $O_2$ могут быть в 100 раз выше, чем в покое.

**Особенности сокращения различных типов мышц**

Характер сокращения мышцы зависит от того, из каких волокон она состоит: из волокон быстрого типа (IIA, IIX типы) или медленного типа (I тип). Продолжительную деятельность и работу по удержанию нагрузки эффективнее осуществляют медленные мышцы (обычно красные мышцы, поскольку содержат много миоглобина). Быстрые мышцы (белые мышцы с низким содержанием миоглобина), напротив, осуществляют быстрые сильные сокращения.

**Теплообразование и эффективность**

Выделение мышцей тепла пропорционально силе и продолжительности изометрического тетануса; дополнительное тепло выделяется, если мышца укорачивается, совершая при этом работу. Эффективность в расчете на целую мышцу составляет 20–30%, эффективность ее сократительного аппарата — 40–50%.

## 6.7. Строение, функции и сокращение гладкой мускулатуры

### *Функции гладкой мускулатуры*

**!** Гладкомышечные клетки являются составной частью стенок внутренних органов, за исключением сердца; их механические свойства приспособлены к функциям тех или иных органов.

**Гистологические особенности.** Эти мышцы называются гладкими, потому что при наблюдении в световой микроскоп в них не выявляется поперечная исчерченность. Гладкие мышцы состоят из веретеновидных клеток длиной 50–400 мкм и диаметром 2–10 мкм, с центральным ядром (**рис. 6.14**). Индивидуальные мышечные клетки механически соединены особыми клеточными контактами (**десмосомами**), а также связаны в сеть эластическими и коллагеновыми волокнами с внеклеточным матриксом.

**Функции, специфичные для органов.** Особенности сокращения гладкой мускулатуры обусловлены функциями соответствующего органа. Здесь следует отметить **перистальтику** желудочно-кишечного тракта, схватки миометрия во время родов, обусловленные **фазово-ритмическими сокращениями**, или **длительные тонические сокращения** кровеносных сосудов. Тонические сокращения внутренних сфинктеров предотвращают нежелательный выход содержимого мочевого пузыря и кишечника. Эти примеры демонстрируют функциональную роль гладкой мускулатуры.

Кроме того, становится понятным, почему гладкую мускулатуру сложно представить в качестве самостоятельного образования. Далее будут рассмотрены основные принципы ее деятельности и регуляции. Особенности, свойственные конкретным органам, следует искать в соответствующих главах (см. ссылки).

## *Структура гладкой мускулатуры*

**!** Гладкая **мускулатура** подразделяется структурно и функционально на два типа: унитарный (*single-unit*, монофункциональный однородный тип) и мультиунитарный (*multi-unit*, полифункциональный неоднородный тип). Гладкомышечные клетки содержат сеть из филаментов актина и миозина; степень выраженности СР разнообразна.

**Унитарный тип.** Гладкомышечные клетки этого типа электрически связаны друг с другом низкоомными контактами — **нексусами**, или **щелевыми контактами**. Таким образом, создается функционально единое образование, подобное функциональному синцитию миокарда. К этому подтипу принадлежат, среди прочих, мышцы кишечника, матки, мочеточника и некоторых кровеносных сосудов. Они обладают спонтанной **фазово-ритмической активностью** миогенной природы (разд. 6.8), которую генерируют пейсмекерные клетки и модулируют вегетативные нервы.

**Мультиунитарный тип.** В мультиунитарной гладкомышечной ткани каждая клетка сокращается независимо от другой. К ней относятся мышцы радужной оболочки и ресничного (цилиарного) тела глаза, семенного протока, а также пиломоторные (волосковые) мышцы. Иногда единое функциональное образование представляет собой небольшую группу мышечных клеток, соединенных нексусами (щелевыми контактами; см. выше). Гладкие мышцы или их группы снабжены ветвями **вегетативных (автономных) нервов**, в той или иной мере контактирующими с гладкомышечными клетками. Из **варикозов** по ходу вегетативных аксонов высвобождаются возбуждающие или тормозные нейромедиаторы (гл. 5). Плотность иннервации и количество щелевых контактов бывают различными. В мультиунитарных гладких мышцах спонтанная активность либо вовсе отсутствует, либо она очень слабая, так что тонус гладких мышц этого типа является преимущественно **нейрогенным**.

**Смешанные подтипы.** Для многих гладких мышц (например, мышц сосудов) не удается четко разграничить унитарный и мультиунитарный типы, поскольку нейрогенный мышечный тонус может проявляться в сочетании со спонтанным миогенным тонусом (базовым тонусом; разд. 6.8).

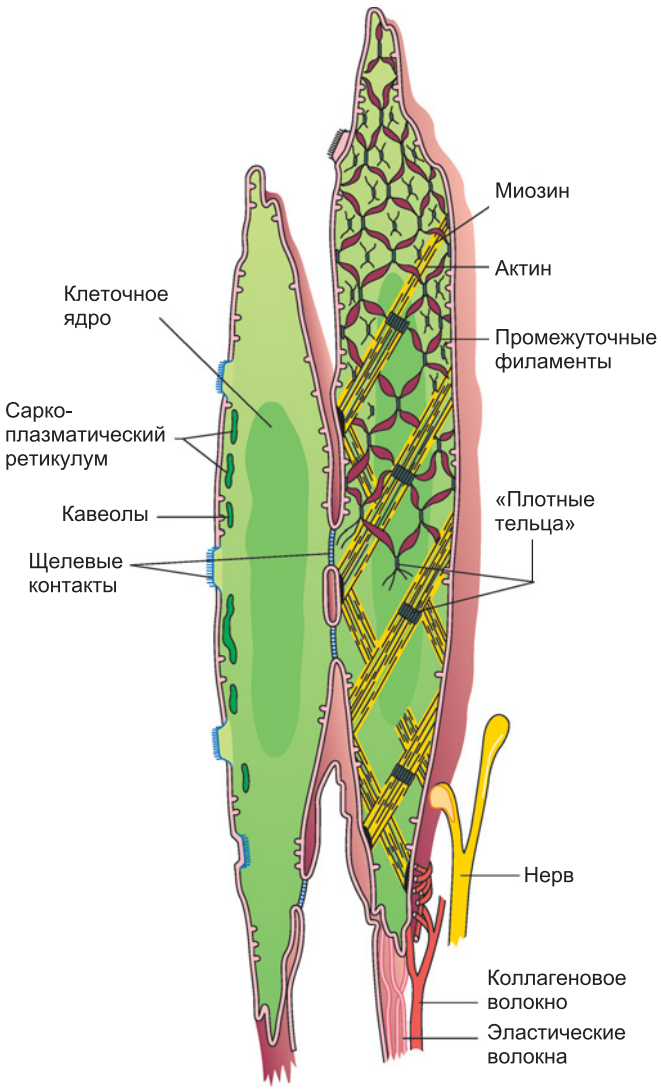



**Рис. 6.14. Структура гладкомышечной клетки.** (По данным: Siegel; из Greger и Windhorst, 1996.)

**Ультраструктура гладкомышечных клеток.** Наряду с актиновыми и миозиновыми филаментами в гладкомышечных клетках присутствуют филаменты промежуточного типа диаметром 10 нм (рис. 6.14). Актиновые филаменты прикреплены либо к плазматической мембране, либо к многочисленным внутриклеточным плотным тельцам (*dense bodies*), функциональным аналогам Z-пластинок поперечно-полосатых мышц. Актиновые филаменты вместе с миозиновыми образуют **минисаркомеры**. Промежуточные филаменты тоже связаны с эластичной сетью цитоскелета. Элементы цитоскелета ориентированы диагонально по отношению к длинной оси мышечной клетки (рис. 6.14).

Саркоплазматический ретикулум гладкой мускулатуры, аккумулирующий $Ca^{2+}$, представляет собой сеть трубочек, которая по сравнению с СР скелетной мышцы менее развита и не имеет специфической организации, коррелирующей с локализацией актиновых и миозиновых филаментов; однако эта сеть местами может иметь такой же объем, как СР скелетных мышц. СР частично располагается под цитолеммой, частично в глубине клетки. Многие участки СР, находящиеся около цитолеммы, примыкают к кавеолам — углублениям клеточной мембраны (рис. 6.14). Эти углубления, аналогично Т-трубочкам в поперечно-полосатых мышцах, сообщаются с межклеточным пространством, однако типичная Т-система отсутствует. Поблизости от кавеол особенно плотно распределены белки–переносчики $Ca^{2+}$, а также рецепторы, при активации которых высвобождается $Ca^{2+}$ из СР. Это позволяет предполагать, что кавеолы играют важную роль в процессе электромеханического сопряжения.

## *Процесс сокращения*

**!** Гладкие мышцы, так же как скелетные мышцы, сокращаются в результате скольжения филаментов, однако это происходит гораздо медленнее и не требует столь значительных затрат энергии.

**Механизм сокращения.** Так же как скелетная мускулатура, гладкомышечные клетки сокращаются посредством продвижения филаментов актина и миозина относительно друг друга с помощью циклической работы поперечных мостиков миозина. В то же время гидролиз АТФ под влиянием АТФазы миозина и продвижение филаментов осуществляются в 100–1000 раз медленнее, чем в быстрой скелетной мышце. Соответственно меньше затраты АТФ и потребление кислорода. При одном и том же диаметре мышцы гладкая мускулатура может развивать более значительную силу и дольше поддерживать ее, чем скелетная мускулатура, затрачивая при этом в 100–500 раз меньше энергии.

Отсюда следует, что гладкие мышцы приспособлены для **длительного поддержания тонуса**, не сопровождаемого утомлением и значительными затратами энергии. Это соответствует характеру функционирования мышц крупных артерий, которые год за годом должны поддерживать кровяное давление. Такие медленные гладкие мышцы получили название тонических в противоположность фазическим гладким мышцам, например мышцам желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, для которых свойственна ритмическая активность. Однако следует учитывать, что между тонической и фазной активностью, в их чистом виде, существует множество переходных форм.

**Мышечные белки.** Небольшая скорость сокращения и экономичные затраты АТФ обусловлены чрезвычайно низкой активностью АТФазы и низким содержании миозина в гладких мышцах. Они содержат в 5 раз меньше миозина, но больше актина, чем поперечно-полосатые мышцы. В актиновых филаментах есть тропомиозин, но стоит отметить, что **отсутствует тропонин**. Вместо этого $Ca^{2+}$-белка выявлен кальмодулин, который действует в гладкой мускулатуре как сенсор $Ca^{2+}$.

**Кальдесмон и кальпонин.** В актиновых филаментах можно также обнаружить кальдесмон и кальпонин. Возможно, эти белки участвуют в процессе сокращения в качестве регуляторов. В условиях *in vitro* они обычно подавляют активность АТФазы актомиозина. Этот тормозный эффект усиливают ионы $Ca^{2+}$.

### Коротко

**Гладкая мускулатура**

Гладкие мышцы лишены типичной для скелетной и сердечной мускулатуры поперечной исчерченности, поскольку актиновые и миозиновые филаменты располагаются нерегулярно. Структурно и функционально гладкие мышцы подразделяются на два основных типа. Мышцам **унитарного типа** свойственны фазно-ритмические сокращения миогенной природы и электрическая связь между мышечными клетками посредством низкоомных контактов, или нексусов (щелевых контактов). **Мультиунитарный тип** характеризуется нейрогенным мышечным тонусом, когда каждая гладкомышечная клетка сокращается независимо от другой. Для тонических гладких мышц кровеносных сосудов невозможно установить границу между унитарным и мультиунитарным типами. При **сокращении** гладких мышц актиновые и миозиновые филаменты продвигаются («скользят») относительно друг друга, однако этот процесс, как и расщепление АТФ, происходит намного медленнее, чем в скелетной мускулатуре, и, следовательно, требует гораздо меньшей затраты энергии. Таким образом, гладкие мышцы приспособлены для поддержания активности, исключающей утомление. Вместо тропонина С в качестве сенсора $Ca^{2+}$ выступает кальмодулин.

## 6.8. Регуляция сокращений гладкой мускулатуры

### *Сопряжение возбуждения и сокращения*

**!** Тонус гладкой мускулатуры регулируется возбуждающими и тормозными сигналами, которые могут быть миогенными, механическими, нейрогенными или гуморальными. Интеграция влияния внеклеточных сигналов в клетке осуществляется сетью медиаторов (и вторичных посредников).

**Регуляция мышечного тонуса.** Тонус гладких мышц регулируется по-разному:

- пейсмекерными клетками (миогенный тонус) (см. далее);
- механическим растяжением (см. далее);
- медиаторами вегетативной (автономной) нервной системы (гл. 20);
- гормонами, циркулирующими в крови, и многочисленными тканевыми гормонами;
- локальными метаболитами, прежде всего в кровеносных сосудах (гл. 28);
- веществами, высвобождаемыми эндотелием (гл. 28).

Нейромедиаторы и гормоны связываются со **специфическими рецепторами** (которые различны для конкретных гладкомышечных клеток) и таким образом активируют внутриклеточные каскады передачи сигнала.

В зависимости от типа рецептора и внутриклеточных сигнальных каскадов, запускаемых при его активации, гормон или нейромедиатор может опосредовать эффект сокращения или расслабления (например, норадреналин способен вызывать сокращение при взаимодействии с $\alpha_1$-адренорецепторами, но обеспечивает расслабление, если связывается с $\beta_2$-адренорецепторами).

**Внутриклеточные сигнальные каскады.** Так же как при возбуждении скелетных мышц, активация гладкой мышцы определяется повышением концентрации $Ca^{2+}$ в цитоплазме клетки. Однако циклическая деятельность миозиновых поперечных мостиков и тонус гладкой мускулатуры могут регулироваться не только внутриклеточной концентрацией $Ca^{2+}$. Тормозный либо активирующий характер поступающего входного сигнала значительно больше зависит от сети внутриклеточной передачи сигналов, состоящей из вторичных посредников, таких как $Ca^{2+}$, цАМФ, цГМФ, а также ряда протеинкиназ (например, Rho-киназы и протеинкиназы С). Именно в этой сети внутриклеточной передачи происходит «вычисление» и «смысловая интеграция» различных исходных сигналов (гл. 2).

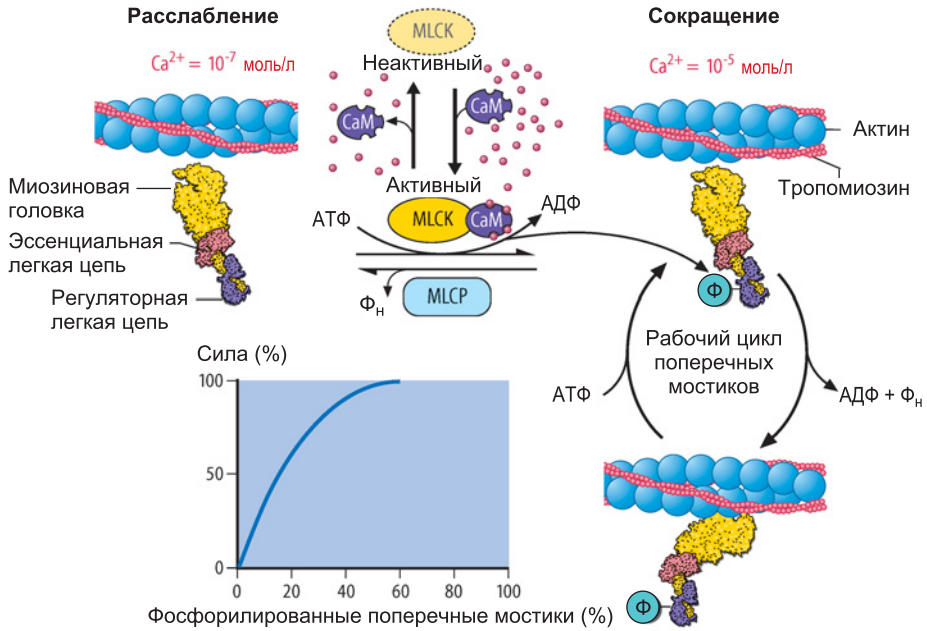



**Рис. 6.15. Схема активации гладкой мускулатуры.** При повышении цитоплазматической концентрации $Ca^{2+}$ до ~$10^{-6}$ моль/л начинается взаимодействие ионов $Ca^{2+}$ (обозначены *красными точками*) с кальмодулином (CaM). Комплекс $Ca^{2+}$—кальмодулин активирует киназу легких цепей миозина (MLCK), которая опосредует передачу фосфатной группы от АТФ к регуляторной легкой цепи миозина. Теперь благодаря расщеплению АТФ может совершаться рабочий цикл поперечных мостиков. Расслабление гладкой мускулатуры происходит, когда концентрация $Ca^{2+}$ снижается, MLCK инактивируется и специфическая фосфатаза миозина (MLCP) дефосфорилирует легкие цепи миозина. Сила, развиваемая гладкими мышцами, зависит от степени фосфорилирования легких цепей

### *Активация сокращения*

**!** Активность поперечных мостиков миозина в гладких мышцах запускается в результате фосфорилирования легких цепей миозина; степень фосфорилирования регулируется $Ca^{2+}$-активированной киназой легких цепей миозина и фосфатазой миозина.

**Фосфорилирование легких цепей миозина.** Поскольку гладкие мышцы не содержат $Ca^{2+}$-связывающий белок тропонина, запуск рабочего цикла поперечных мостиков осуществляется не с помощью аллостерического механизма, а в результате ковалентной модификации, а именно $Ca^{2+}$-зависимого фосфорилирования регуляторных легких цепей миозина (**рис. 6.15**). Фосфорилирование миозина регулируется двумя разнонаправленно действующими ферментами — $Ca^{2+}$-активируемой киназой легких цепей миозина MLCK (*myosin light chain kinase*) и специфической фосфатазой легких цепей миозина MLCP (*myosin light chain phosphatase*).

Последующее развитие напряжения гладкой мышцы (тонус) зависит от количества фосфорилированных глобулярных головок легких цепей миозина (рис. 6.15). При этом гладкая мышца часто остается в переходном состоянии механического напряжения и фосфорилирования, поскольку реакции фосфорилирования и дефосфорилирования находятся в динамическом равновесии (рис. 6.16). Если преобладает активность MLCK, то возрастают количество фосфорилированного миозина и мышечный тонус; если же преобладает активность MLCP, то происходит дефосфорилирование миозина и мышечный тонус снижается, т. е. наступает расслабление.

**Активация MLCK ионами $Ca^{2+}$.** Если при возбуждении гладкой мышцы концентрация $Ca^{2+}$ в цитоплазме достигнет ~$10^{-6}$ М, то $Ca^{2+}$ связывается с **кальмодулином** (4 моля $Ca^{2+}$/1 моль кальмодулина), вследствие чего изменяется конформация этого белка. Комплекс $Ca^{2+}$—кальмодулин взаимодействует с MLCK (рис. 6.15). Возникает активный комплекс $Ca^{2+}$—кальмодулин—MLCK, который опосредует передачу фосфатной группы от АТФ регуляторным легким цепям миозина. Фосфорилированный миозин взаимодействует с актином; при расщеплении АТФ сформировавшиеся поперечные мостики совершают свой рабочий цикл подобно тому, как это происходит в скелетной мышце, только гораздо медленнее.

**Тонические сокращения.** При длительных тонических сокращениях скорость фосфорилирования миозина несколько снижается, но мышечный тонус может сохраняться, поскольку дефосфорилированные поперечные мостики теряют способность отсоединяться от актина. Одновременно резко уменьшается частота рабочих циклов поперечных мостиков, благодаря чему обеспечивается значительная экономия энергии. Такое экономное состояние тонического сокращения получило название феномена «защелки» (*latch*). Механизм длительного закрепления поперечных мостиков пока не выяснен. Возможно, связывание дефосфорилированных поперечных мостиков с актином регулируют белки **кальдесмон** и/или **кальпонин**.

### *Модуляция $Ca^{2+}$-чувствительности миофиламентов*

**!** Активность фосфатазы легких цепей миозина (MLCP) и киназы легких цепей миозина (MLCK) регулируется различными сигнальными каскадами, не зависящими от $Ca^{2+}$. При этом модулируется чувствительность миофиламентов к $Ca^{2+}$.

**Чувствительность к $Ca^{2+}$.** При нейрогуморальной стимуляции гладкой мускулатуры дополнительно регулируется способность миофиламентов взаимодействовать с $Ca^{2+}$ ($Ca^{2+}$-чувствительность). Мерой **$Ca^{2+}$-чувствительности** служит концентрация $Ca^{2+}$, вызывающая сокращение, сила которого составляет 50% от максимальной силы. При высокой $Ca^{2+}$-чувствительности сокращение такой силы наблюдается под влиянием гораздо более низкой концентрации $Ca^{2+}$, чем при низкой $Ca^{2+}$-чувствительности. Повышение $Ca^{2+}$-чувствительности является следствием более низкой активности MLCP, при которой возрастает количество фосфорилированного миозина. В такой ситуации укорочение сократительных белков возникает при существенно более низкой миоплазматической концентрации $Ca^{2+}$, чем в условиях высокой активности MLCP. Следовательно, здесь можно говорить о сенситизации к $Ca^{2+}$. Напротив, повышение активности MLCP, опосредованное циклическими нуклеотидами, или подавление MLCK (например, через посредство CaM-киназы II) сопровождается десенситизацией к $Ca^{2+}$.

**Сигнальные каскады, обеспечивающие сенситизацию к $Ca^{2+}$.** Механизмы, ответственные за снижение активности MLCP, пока не вполне выяснены. По-видимому, активность MLCP подавляется **протеинкиназой С** и сигнальным каскадом **Rho/Rho-киназы** (**рис. 6.16**). Эти сигнальные каскады начинают действовать, когда медиаторы вегетативной нервной системы, а также циркулирующие или местные гормоны (ангиотензин II, вазопрессин, окситоцин, серотонин) путем связывания со специфичными белками клеточной мембраны активируют гетеротримерные G-белки семейств $G\alpha_{q,11}$ или $G\alpha_{12,13}$. Со своей стороны эти G-белки активируют фосфатазу С и/или мономерную Rho-ГТФазу (рис. 6.16).

**Фосфолипаза С** расщепляет фосфолипид клеточной мембраны $PIP_2$ на $IP_3$ и **диацилглицерол** (DG). $IP_3$ высвобождает $Ca^{2+}$ из саркоплазматического ретикулума, в то время как DG активирует протеинкиназу. Протеинкиназа С фосфорилирует CPI-17, который в качестве фосфопротеина тормозит MLCP.

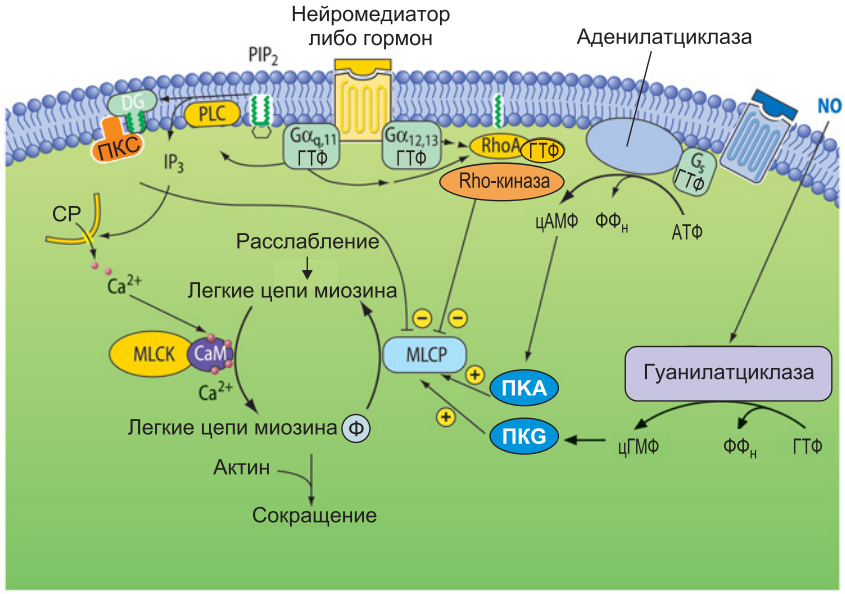



**Рис. 6.16. Механизмы модуляции чувствительности к $Ca^{2+}$.** Чувствительность к $Ca^{2+}$ возрастает, когда активируются агонисты возбуждающих рецепторов, связывающихся с определенными G-белками. В результате активируется мономерный белок Rho-ГТФаза либо фосфолипаза C (PLC). Фосфолипаза C расщепляет фосфатидилинозитолфосфат ($PIP_2$) на $IP_3$ и диацилглицерол, который активирует протеинкиназу C (ПКС), тогда как Rho активирует Rho-киназу. Обе протеинкиназы ингибируют MLCP, вследствие чего усиливается фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина и возрастает тонус гладкой мускулатуры. Чувствительность к $Ca^{2+}$, напротив, снижается, если внеклеточные медиаторы, связываясь со специфическими рецепторами, стимулируют $G_s$-белок. Это приводит к повышению внутриклеточного содержания цАМФ и активации протеинкиназы A (ПКА), которая, в свою очередь, активирует MLCP. Кроме того, MLCP активируется посредством сигнальных каскадов цГМФ/протеинкиназа-G (ПКG). Образование цГМФ из ГТФ катализирует NO-активируемая растворимая гуанилатциклаза

Мономерная **Rho-ГТФаза** относится к суперсемейству Ras-подобных ГТФаз. Так же как другие гетеротримерные G-белки, Rho-ГТФаза совершает циклические переходы между ГДФ-связанным (неактивным) и ГТФ-связанным (активным) состояниями. Активный Rho, в свою очередь, активирует **Rho-киназу**, которая фосфорилирует регуляторную субъединицу MLPC, вследствие чего ее активность снижается.

В результате этих процессов нейрогуморальные агонисты вызывают сокращение гладких мышц не только посредством высвобождения $Ca^{2+}$ и активации MLCK, но и путем подавления активности MLCP.

**Сигнальные каскады, обеспечивающие десенситизацию к $Ca^{2+}$.** При активации сигнальных каскадов, инициирующих расслабление гладкой мускулатуры, в миоплазме может увеличиваться концентрация цАМФ (например, при стимуляции соответствующих рецепторов адреналином, простациклином или аденозином) либо концентрация цГМФ (эффект оксида азота). Циклические нуклеотиды активируют соответствующие протеинкиназы (протеинкиназу A или G) (рис. 6.16). Как правило, в результате снижается, во-первых, миоплазматическая концентрация $Ca^{2+}$ и, во-вторых, $Ca^{2+}$-чувствительность. Последний эффект основан на том, что цГМФ/ПКG и, вероятно, цАМФ/ПКА повышают активность MLCP. В итоге возрастает количество дефосфорилированного миозина и гладкая мышца расслабляется даже в случае высокой концентрации $Ca^{2+}$.

■■■ Каким образом циклические нуклеотиды повышают активность MLPC, пока не выяснено. С одной стороны, обсуждается возможность выключения пути Rho-Rho-киназы. С другой стороны, в экспериментах *in vitro* показано, что ПКА может снижать $Ca^{2+}$-чувствительность посредством торможения **MLCK**. Однако в свете новых научных данных вопрос о том, действует ли этот механизм в живом организме, кажется спорным. Тем не менее он представляет интерес, поскольку с исторической точки зрения это первый пример регуляции $Ca^{2+}$-чувствительности. Торможение MLCK может также вызывать $Ca^{2+}$-активированная CaM-киназа II; отсюда следует предположение, что $Ca^{2+}$ может лимитировать активацию MLCK.

## 6.5. *Спастические сокращения коронарных сосудов*

**Симптомы.** Спастические сокращения коронарных сосудов, особенно если они уже сужены вследствие

атеросклероза, могут инициировать приступ стенокардии. Такой приступ характеризуется внезапными сильными загрудинными болями с иррадиацией в левую руку.

**Лечение.** Используются сосудорасширяющие препараты: $Ca^{2+}$-антагонисты, снижающие миоплазматическую концентрацию $Ca^{2+}$, или нитраты, которые повышают содержание цГМФ. Появились сведения о возможности патологического повышения активности Rho-киназы. Проводятся клинические испытания терапевтического применения ингибиторов Rho-киназы.

### *Содержание $Ca^{2+}$ в гладкомышечных клетках*

**!** Концентрация $Ca^{2+}$ в миоплазме определяется ионными токами в саркоплазматическом ретикулуме и в клеточной мембране.

**Механизмы транспорта $Ca^{2+}$.** Концентрацию $Ca^{2+}$ в миоплазме регулируют различные структуры. На **рис. 6.17** представлены механизмы транспорта $Ca^{2+}$, которые обеспечивают повышение или снижение миоплазматической концентрации $Ca^{2+}$. Это $Ca^{2+}$-каналы клеточной мембраны и СР, $Na^+/Ca^{2+}$-обмен, а также $Ca^{2+}$-насосы клеточной мембраны и СР, зависимые от энергии расщепления АТФ. Опосредованно участвуют $K^+$-каналы и $Na^+/K^+$-АТФаза, которые влияют на уровень мембранного потенциала и тем самым определяют открывание потенциалзависимых $Ca^{2+}$-каналов клеточной мембраны.

В расслабленной мышечной клетке (в состоянии покоя) концентрация $Ca^{2+}$ может достигать ~$10^{-7}$ моль/л. При возбуждении гладкомышечной клетки концентрация $Ca^{2+}$ в миоплазме повышается до ~$10^{-6}$ моль/л в результате его поступления из межклеточного пространства, а также высвобождения из СР. После **латентного периода** (длящегося ~300 мс) возникает реакция сокращения. Латентный период здесь более длительный, чем в скелетной мышце, так как активация рабочего цикла поперечных мостиков (см. выше) происходит медленнее, в несколько этапов.

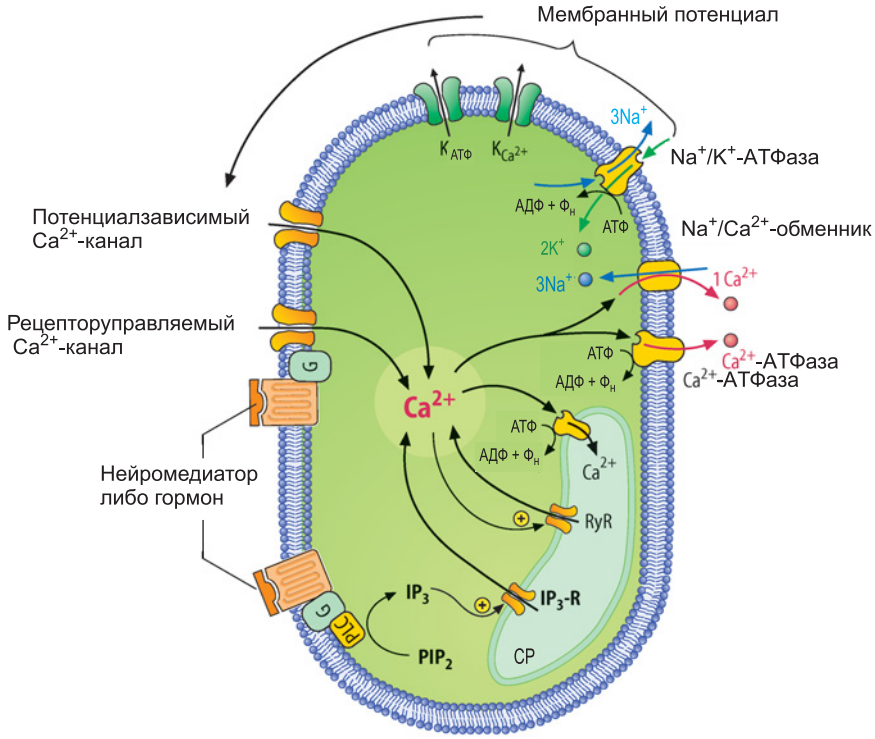



**Рис. 6.17. Гомеостаз $Ca^{2+}$ в гладкой мускулатуре.** Цитоплазматическая концентрация $Ca^{2+}$ повышается при открывании потенциалзависимых либо лигандуправляемых $Ca^{2+}$-каналов клеточной мембраны. Агонисты возбуждающих рецепторов инициируют высвобождение $Ca^{2+}$ из саркоплазматического ретикулума, опосредованное $IP_3$. Еще один источник повышенного содержания $Ca^{2+}$ в миоплазме — это высвобождение $Ca^{2+}$, инициированное взаимодействием $Ca^{2+}$ с рианодиновыми рецепторами (RyR). Уровень мембранного потенциала зависит от активности различного типа $K^+$-каналов и от электрогенного $Na^+/K^+$-насоса. Выведение $Ca^{2+}$ из миоплазмы осуществляется $Ca^{2+}$-насосом СР и плазматической мембраны, а также трансмембранным $Na^+/Ca^{2+}$-обменником. Цитоплазматический уровень $Ca^{2+}$ может снижаться также благодаря открыванию $K^+$-каналов, приводящему к гиперполяризации клеточной мембраны и, следовательно, к закрыванию потенциалзависимых $Ca^{2+}$-каналов

### *Фармакомеханическое и электромеханическое сопряжение*

**!** Существует два механизма сопряжения возбуждения и сокращения: фармакомеханическое и электромеханическое. Отчасти они перекрывают друг друга.

**Фармакомеханическое сопряжение.** Такое сопряжение осуществляется фармацевтическими препаратами, нейромедиаторами или гормонами; первоначально они не оказывают влияние на мембранный потенциал или вызывают лишь очень небольшое его изменение. Однако в результате взаимодействия агониста с мембранными рецепторами открываются **лигандуправляемые (рецепторактивируемые) $Ca^{2+}$-каналы** клеточной мембраны и в миоплазму входит $Ca^{2+}$ из внеклеточного пространства. Кроме того, образуется внутриклеточный медиатор (мессенджер) инозитолтрифосфат ($IP_3$) (см. выше), который высвобождает $Ca^{2+}$ из СР (рис. 6.17).

■■■ В случае фармакомеханического сопряжения прирост миоплазматической концентрации $Ca^{2+}$, обеспечиваемый $IP_3$, часто бывает кратковременным, а затем концентрация $Ca^{2+}$ падает до более низкого уровня. Однако мышечная сила удерживается на прежнем уровне либо уменьшается, но незначительно; при этом концентрация $Ca^{2+}$ не снижается благодаря процессам $Ca^{2+}$-сенситизации миофиламентов (см. выше).

**Электромеханическое сопряжение.** Движущей силой для повышения внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$ являются потенциалы действия либо продолжительная деполяризация плазматической мембраны (рис. 6.17). В результате воздействия этих факторов **открываются потенциалзависимые $Ca^{2+}$-каналы**, через которые ионы $Ca^{2+}$ входят из внеклеточного пространства в миоплазму. Изменение мембранного потенциала имеет миогенную либо нейрогенную природу (см. выше) и может блокироваться антагонистами $Ca^{2+}$ (блокаторами $Ca^{2+}$-каналов) или агонистами $K^+$ (соединениями, образующими селективные $K^+$-каналы).

■■■ Гладкие мышцы различаются по электрической возбудимости. Например, гладкомышечные клетки кишечника и некоторых кровеносных сосудов обладают спонтанной активностью (пейсмекерные клетки), тогда как гладкие мышцы других органов вообще лишены электрической возбудимости.

**Зависимость мембранного потенциала от $K^+$-каналов.** В гладкомышечных клетках резистивных (прекапиллярных) сосудов $K^+$-каналы опосредуют регуляцию мембранного потенциала, составляющего от –40 до –60 мВ. При открывании $K^+$-каналов клеточная мембрана гиперполяризуется; в результате закрываются потенциалзависимые $Ca^{2+}$-каналы и сосуды расширяются. Ингибирование активности $K^+$-каналов, напротив, сопровождается деполяризацией мембраны, открыванием потенциалзависимых $Ca^{2+}$-каналов и сужением сосудов. При сдвиге мембранного потенциала всего лишь на 3 мВ в сторону гиперполяризации или деполяризации вход $Ca^{2+}$ через потенциалзависимые $Ca^{2+}$-каналы уменьшается или увеличивается (соответственно) приблизительно в 2 раза. Таким образом даже небольшие изменения мембранного потенциала существенно влияют на диаметр сосудов и, следовательно, на кровообращение в органах и кровяное давление в организме.

■■■ **Типы $K^+$-каналов.** Пока в гладкомышечных клетках обнаружено 4 типа $K^+$-каналов. Два типа, $K_{Ca}$-каналы и $K_{АТФ}$-каналы, открываются под влиянием агонистов, повышающих уровень цАМФ или цГМФ в миоплазме. $K_{Ca}$-каналы, которые также активируются при высокой внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$, вероятно, ограничивают спазм сосудов, вызываемый растяжением (**эффект Бейлиса**). $K_{АТФ}$-каналы участвуют в расширении резистивных сосудов, возникающем вследствие накопления продуктов метаболизма при интенсивной деятельности органов.

### *Расслабление гладкой мускулатуры*

**!** Гладкие мышцы расслабляются при дефосфорилировании миозина. Это происходит, когда прекращается электрическая или нейрогуморальная активность, а также когда агонисты тормозных рецепторов вызывают гиперполяризацию плазматической мембраны или повышают внутриклеточный уровень цАМФ либо цГМФ.

**Дефосфорилирование миозина.** Для расслабления гладкой мускулатуры должно произойти дефосфорилирование миозина. **При снижении концентрации $Ca^{2+}$ в миоплазме** комплекс $Ca^{2+}$–кальмодулин–MLCK диссоциирует на неактивные компоненты. Под действием фосфатазы миозина дефосфорилируются регуляторные легкие цепи миозина. Рабочий цикл поперечных мостиков прекращается. Концентрация $Ca^{2+}$ в миоплазме всегда падает при прекращении возбуждающей либо нейрогуморальной активности, гиперполяризации клеточной мембраны под влиянием агонистов тормозных рецепторов, а также удалении $Ca^{2+}$ из миоплазмы посредством транспортных процессов (рис. 6.17).

**Циклические нуклеотиды.** Гормоны и нейромедиаторы, которые через посредство $G\alpha_S$- белка активируют фермент аденилатциклазу или высвобождают оксид азота (NO) из эндотелия и некоторых вегетативных нервов, вызывают расслабление гладких мышц. Поскольку одновременно в миоплазме повышается концентрация циклических нуклеотидов **цАМФ** или **цГМФ**, это явление называют активным расслаблением (гл. 2). Оба циклических нуклеотида обеспечивают дефосфорилирование миозина и расслабление гладкой мускулатуры в результате **$Ca^{2+}$-десенситизации** (см. выше). Вместе с тем эти нуклеотиды снижают **концентрацию $Ca^{2+}$ в миоплазме** путем воздействия на различные ми-

шени — $K^+$-каналы (см. выше и разд. 6.3), а также $Ca^{2+}$-насосы саркоплазматического ретикулума, активность которых возрастает благодаря фосфорилированию регуляторного белка фосфоламбана.

### *Миогенное возбуждение*

**!** Многие гладкомышечные клетки проявляют спонтанную активность; миогенное возбуждение, генерируемое пейсмекерными клетками, передается через щелевые контакты (нексусы) на другие гладкомышечные клетки.

**Потенциалы пейсмекерных клеток.** Потенциалы действия возникают в гладкомышечных клетках унитарного типа (см. выше) аналогично тому, как генерируется миогенная активность в пейсмекерных клетках миокарда. Эти клетки отличаются от других мышечных клеток не структурой, а электрофизиологическими характеристиками. Потенциалы пейсмекерных клеток (препотенциалы) деполяризуют мембрану до порогового уровня, тем самым вызывая потенциалы действия (**спайки**), которые распространяются по гладкой мускулатуре благодаря $Ca^{2+}$-каналам, а не $Na^+$-каналам.

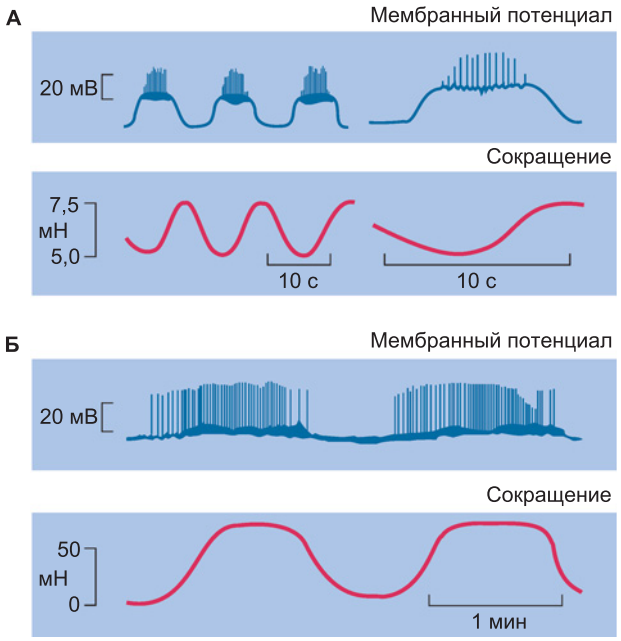



**Рис. 6.18. Органоспецифичные базальные ритмы (минутные и секундные) гладкой мускулатуры.** **А.** Мускулатура брюшной полости. *Вверху*: регистрация электрической активности с помощью внутриклеточных электродов. *Внизу*: механическая активность в изометрических условиях. Потенциалы действия (*спайки*) накладываются на ритмические *медленные волны* деполяризации и с некоторой задержкой вызывают ритмические колебания мышечного тонуса. **Б.** *Taenia coli* (лента ободочной кишки). Электрическая активность (*вверху*) и механическая активность (минутные ритмы; *внизу*). (По данным: Golenhofen, 1978.)

В результате входящих $Ca^{2+}$-токов мембрана сначала деполяризуется, а затем в течение нескольких миллисекунд реполяризуется до 20 мВ. За реполяризацией следует препотенциал, который вновь вызывает разряд потенциалов действия (**рис. 6.18**). Препараты-антагонисты $Ca^{2+}$ (например, нифедипин) могут блокировать $Ca^{2+}$-каналы L-типа, обеспечивающие эти потенциалы действия, и таким образом подавлять сокращения.

**Щелевые контакты.** Через низкоомные щелевые контакты, или нексусы (*gap junctions*), деполяризация может электротонически распространяться от возбужденной клетки к соседней. Когда в результате местного тока, поступающего через щелевой контакт, деполяризация мембраны соседней клетки достигнет порогового уровня, в ней возникнет потенциал действия (импульс), который может вызвать возбуждение других электротонически сопряженных мышечных клеток.

### *Миогенный тонус и миогенные ритмы*

**!** Импульсный разряд вызывает сокращение гладких мышц, его интенсивность зависит от частоты потенциалов действия и ритмически флуктуирует; миогенный мышечный тонус модулируется вегетативной (автономной) нервной системой.

**Миогенный тонус.** Разряды потенциалов действия вызывают сокращение (миогенный тонус), который можно сравнить с тетанусом (рис. 6.18). Интенсивность сокращения зависит от частоты потенциалов действия. Спонтанная активность пейсмекерных клеток модулируется вегетативной нервной системой. В кишечнике ацетилхолин повышает частоту потенциалов действия, в то время как под влиянием адреналина и норадреналина частота снижается, поскольку эти вещества гиперполяризуют клеточную мембрану. Таким образом нейромедиаторы ацетилхолин и норадреналин модулируют миогенный тонус мускулатуры кишечника.

**Ритмические колебания тонуса.** Благодаря спонтанным изменениям активности пейсмекерных клеток периодически возникают ритмические колебания миогенного тонуса. Продолжающаяся в течение нескольких секунд или минут деполяризация мембраны пейсмекерных клеток (**медленная волна**) прекращается, когда ее амплитуда достигнет порога активации потенциалзависимых $Ca^{2+}$-каналов. В результате генерируется импульсный разряд («кальциевые спайки»), который приводит к сокращению. Далее следует пауза, пока очередной разряд потенциалов действия не вызовет следующее сокращение (рис. 6.18).

**Органоспецифичные базальные ритмы.** Механизм возникновения миогенных ритмов не вполне ясен. Они ассоциируются с конкретной функцией органов: ритмические изменения кровяного

давления (частота 6/мин), перистальтика желудка (3/мин) и сегментарные сокращения тонкого кишечника (12/мин в двенадцатиперстной кишке).

### 6.6. *Синдром раздраженного кишечника*

К наиболее распространенным патологиям желудочно-кишечного тракта относится синдром раздраженного кишечника, при котором нарушается его сократительная способность. Вероятно, в ее основе лежит дисфункция клеток водителя ритма кишечника, обеспечивающих миогенный тонус.

### *Механическая роль тонуса*

**!** При механическом растяжении некоторых гладких мышц может происходить активное повышение их тонуса; другие гладкие мышцы при растяжении ведут себя пассивно, т. е. после первоначального повышения за счет эластичности мышц напряжение снова снижается.

**Механическое растяжение.** При усиливающемся растяжении спонтанно активных мышц возрастает деполяризация пейсмекерных клеток и, следовательно, повышается частота потенциалов действия. Как говорилось выше, при более высокой частоте импульсного разряда сокращение усиливается. Сокращение, активируемое растяжением (эффект Бейлиса), играет важную роль в местной саморегуляции артериол (гл. 28).

**Снятие напряжения.** Другие гладкие мышцы ведут себя при растяжении пассивно, как пластичные или вязкоэластичные тела: мышечное напряжение в начале возрастает, затем при сохранении постоянной длины мышцы вновь снижается (снятие напряжения), вначале быстро, затем все медленнее. Благодаря свойству **пластичности** гладкая мышца может быть полностью расслаблена как в укороченном, так и в растянутом состоянии. Например, пластическая упругость мочевого пузыря при его заполнении препятствует чрезмерному повышению внутреннего давления.

**Коротко**

**Регуляция сокращения гладкой мускулатуры**

Тонус гладкой мускулатуры обусловлен следующими факторами: поступающими от пейсмекерных клеток потенциалами действия (**электромеханическим сопряжением**); медиаторами вегетативной нервной системы; циркулирующими гормонами, а также многочисленными тканевыми гормонами с их специфическими мембранными рецепторами (**фармакомеханическим сопряжением**); механическим растяжением. При активации сокращения гладких мышц ионы $Ca^{2+}$ входят в миоплазму через потенциалзависимые или лигандуправляемые $Ca^{2+}$-каналы клеточной мембраны и $Ca^{2+}$-каналы СР.

Ионы $Ca^{2+}$ связываются с кальмодулином; комплекс $Ca^{2+}$–кальмодулин активирует киназу легких цепей миозина, которая фосфорилирует легкие цепи миозина; гладкая мышца сокращается. Наряду с этими процессами при нейрогуморальной активации, происходящей посредством ПКС и Rho-киназы, а также ингибирования MLCP, повышается чувствительность к $Ca^{2+}$.

При расслаблении гладких мышц легкие цепи миозина дефосфорилируются и ионы $Ca^{2+}$ удаляются из миоплазмы путем обмена $Na^{+}/Ca^{2+}$, а также благодаря $Ca^{2}$-насосам клеточной мембраны и СР. Расслабление мышцы может происходить за счет агонистов, которые повышают в мышечных клетках уровень цАМФ либо цГМФ. В результате падает миоплазматическая концентрация $Ca^{2+}$ и снижается чувствительность к $Ca^{2+}$.

## Литература


Berridge MJ (2008) Smooth muscle cell calcium activation mechanism. J Physiol 586: 5047–61

Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE (2002) Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol Rev 82: 291–329

Endo M (2009) Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. Physiol Rev 89: 1153–1176

Geeves MA, Fedorov R, Manstein DJ (2005) Molecular mechanism of actomyosin-based motility. Cell Mol Life Sci 62: 1462–1477

Gordon AM, Homsher E, Regnier M (2000) Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 80: 853–924

Jurkat-Rott K, Fauler M, Lehmann-Horn F (2006) Ion channels and ion transporters of the transverse tubular system of skeletal muscle. J Muscle Res Cell Motil 27: 275–290

Kim HR, Appel S, Vetterkind S et al. (2008) Smooth muscle signalling pathways in health and disease. J Cell Mol Med 12(6A): 2165–80

Murthy KS (2006) Signalling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. Annu Rev Physiol 68: 345–374

Prado L, Makarenko I, Andresen C, Krueger M, Opitz CA, Linke WA (2005) Isoform diversity of giant proteins in relation to passive and active contractile properties of rabbit skeletal muscles. J Gen Physiol 126: 461–480

Puetz S, Lubomirov LT, Pfitzer G (2009) Regulation of smooth muscle contraction by small GTPases. Physiology (Bethesda) 24: 342–56

Sanders KM, Koh SD, Ward SM (2006) Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. Annu Rev Physiol 68: 307–343

Schaffino S, Sandri M, Murgia M (2007) Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity. Physiology (Bethesda) 22: 269–278

Somlyo AP, Somlyo AV (2003) $Ca^{2+}$-sensitivity of smooth muscle and non-muscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev 83: 1325–1358

Takagi Y, Shuman H, Goldman YE (2004) Coupling between phosphate release and force generation in muscle actomyosin. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 359: 1913–1920

# II

# ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**ГЛАВА 7.** ДВИГАТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

**ГЛАВА 8.** ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

**ГЛАВА 9.** РИТМ СНА–БОДРСТВОВАНИЯ И ВНИМАНИЕ

**ГЛАВА 10.** ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ

**ГЛАВА 11.** МОТИВАЦИЯ И ЭМОЦИИ

**ГЛАВА 12.** КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И МЫШЛЕНИЕ

# Глава 7

# Двигательные системы

*Франк Леманн-Хорн*

## Введение

Тот, кто наблюдает за целеустремленными грациозными движениями прыгающей кошки или за беглостью пальцев пианиста-виртуоза, мало задумывается о том, что механизмы, обеспечивающие точную моторику, основаны на взаимодействиях отдельных нейронов. Более наглядной работа этих механизмов становится при возникновении патологических образований или повреждений в нервной системе, местоположение которых может быть установлено при помощи образной диагностики, а внешне могут быть распознаны нарушения тех движений, за осуществление которых в норме отвечают пораженные структуры. Даже несмотря на то, что благодаря разрешающим способностям электрофизиологии и самой современной функциональной томографии уже можно изучать моторные и когнитивные процессы у здоровых людей, пониманием функций отдельных компонентов моторной системы и того, как они согласуются, мы, все же, обязаны преимущественно патофизиологии.

Многие представления о функции участвующих в моторике структур головного мозга еще не сформированы окончательно. До тех пор пока не удастся продемонстрировать наглядную причинно-следственную связь, некоторые положения неизбежно останутся неподтвержденными.

## 7.1. Спинальные рефлексы

### *Функции и компоненты простых рефлексов*

! Рефлекс — целенаправленная реакция на определенный раздражитель, проходящая при стабильных условиях. Рефлексы служат для поддержания позы или совершения действия. Рефлекторный центр спинномозговых (спинальных) рефлексов находится в спинном мозге.

**Определение.** Спинальные рефлексы являются безусловными и в отличие от приобретенных условных рефлексов генетически предопределены. Сегментарная рефлекторная дуга состоит из одного или нескольких типов рецепторов (сенсоров), афферентного звена (чувствительных волокон, идущих к ЦНС), рефлекторного центра (вставочных нейронов и участков двигательных нейронов) и эфферентного звена, передающего сигнал к эффектору (исполнительному органу, функционирование которого изменяется в результате рефлекса). **Количество вставочных нейронов** может сильно варьировать; только при осуществлении моносинаптического рефлекса растяжения (см. ниже) афферентное звено непосредственно соединяется с эфферентным звеном. Длительность латентного периода рефлекса зависит от расстояния, по которому нужно провести сигнал от афферентного звена до эфферентного, количества насчитывающихся в них синапсов и числа вставочных нейронов в рефлекторном центре. Спинальные рефлексы служат для регулирования и стабилизации длины и силы сокращения мышц.

### *Сенсоры спинальной моторики*

! Мышечные веретена и сухожильные органы являются механорецепторами мышцы. Они измеряют растяжение, степень сокращения и напряжение мышцы.

**Строение мышечного веретена**

В каждой мышце находится некоторое количество мышечных волокон, которые тоньше и коро-

че по сравнению с обычными мышечными волокнами. Часть из них собраны вместе и окружены соединительнотканной капсулой. Эта структура благодаря своей форме называется мышечным веретеном (**рис. 7.1**). Располагающиеся в капсуле мышечные волокна называются интрафузальными (лат. *fusus* — веретено), тогда как обычные мышечные волокна, составляющие настоящую рабочую мускулатуру и на которые приходится большая часть мышцы, называются экстрафузальными. Исходя из расположения клеточных ядер, различают два типа интрафузальных мышечных волокон: волокна с ядерной цепочкой, в которых ядра вдоль оси волокон расположены одно за другим в виде столбика или цепочки, и волокна с ядерной сумкой, в средней части которых находится множество компактно собранных клеточных ядер. Волокна с ядерной сумкой всегда в два раза длиннее, чем волокна с ядерной цепочкой, а их диаметр в два раза больше. Мышечные веретена прикрепляются к слою соединительной ткани (перимизию) экстрафузального пучка с обоих концов над напоминающими сухожилия соединительнотканными тяжами длиной от 0,5 до 1 мм.

**Сенсорная иннервация мышечных веретен**

Как волокна с ядерными сумками, так и волокна с ядерными цепочками обвиваются посередине анулоспиральными окончаниями, которые растут из мякотного нервного волокна диаметром от 10 до 20 мм. Анулоспиральное окончание также называют первичным чувствительным (сенсорным) окончанием, а афферентные нервные волокна волокнами Ia типа или Ia-афферентными волокнами (рис. 7.1, **табл. 7.1**). Каждое волокно типа Ia иннервирует только одно мышечное веретено. Ia-афферентные волокна фазических веретен в дальнейшем на большом своем протяжении остаются довольно толстыми (диаметром 15 мкм) и миелинизированными, что позволяет проводить по ним потенциалы действия с высокой скоростью (у человека примерно 80 м/с).

Для множества мышечных веретен характерна иннервация чувствительными нервами другого типа, они иннервируются одним или несколькими афферентными волокнами типа II (диаметр 5–6 мкм, скорость проведения примерно 40 м/с). Они начинаются ближе к периферии по отношению к первичным чувствительным окончаниям, и подходят почти исключительно к мышечным веретенам с ядерной цепочкой. Эти сенсорные структуры называются вторичными чувствительными окончаниями. По форме и величине они похожи на первичные окончания и зачастую описываются как спиралевидные и иногда даже бутоновидные или зонтиковидные. В отличие от волокон Ia типа волокна группы II разветвляются на два или несколько веретен.

**Эфферентная иннервация мышечных волокон**

Интрафузальные мышечные волокна, как и экстрафузальные, обладают моторной иннервацией (рис. 7.1). Эфферентные фузимоторные γ-мотоаксоны происходят из γ-соматических клеток, которые, как и α-соматические клетки, находятся в передних рогах спинного мозга, однако значительно меньше последних. Соответственно диаметр γ-мотоаксонов (от 2 до 8 мкм) меньше, чем у α-мотоаксонов (от 12 до 21 мкм) экстрафузальной мускулатуры. γ-Мотоаксоны в пределах мышцы разветвляются и обхватывают несколько мышечных веретен и внутри их несколько интрафузальных мышечных

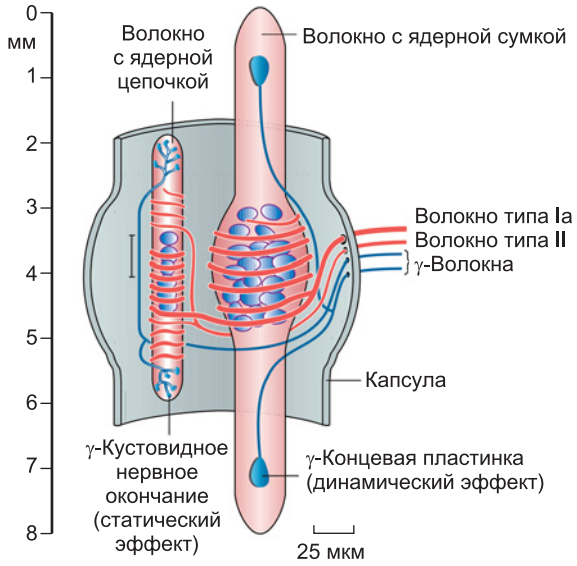



**Рис. 7.1. Строение и функция мышечного веретена.** Схематичное изображение строения мышечного веретена. Два типа интрафузальных мышечных волокон, с ядерной цепочкой и с ядерной сумкой, обуславливают чувствительность мышечных веретен к статическому и динамическому растяжению соответственно. Цепочечно-ядерные волокна вызывают статическую реакцию в мышечных веретенах типа Ia и II (отмечено *красным*). Сумчато-ядерные волокна прежде всего отвечают за динамическую реакцию при длительном раздражении. Волокна с ядерной цепочкой передают информацию о статическом растяжении по афферентным нервам мышечных веретен типов Ia и II (нарисованы *красным цветом*). Волокна с ядерной сумкой передают информацию о динамическом растяжении прежде всего по афферентным нервам типа Ia. Таким образом, афферентные волокна веретен типа Ia отвечают и за динамическую, и за статическую чувствительность, в то время как аффенретные волокна веретен типа II преимущественно отвечают за длительную статическую чувствительность. Эфферентная γ-иннервация (отмечено *синим*) поперечно-полосатых полярных областей мышечного веретена в свою очередь разделяется на две части: «статические γ-мотонейроны» повышают статическую, «динамические γ-мотонейроны» динамическую чувствительность мышечного веретена

волокон. γ-Мотоаксоны образуют на полярных (периферических) отростках интрафузальных мышечных волокон два типа окончаний: γ-концевые пластинки (преимущественно на волокнах с ядерной цепочкой) и γ-концевые сети (преимущественно на экстрафузальных мышечных волокнах).

**Влияние активности γ-мотонейронов на работу мышечного веретена**

Порог чувствительности мышечных веретен под влиянием эфферентных фузимоторных волокон может быть изменен. В то время как для мышечных веретен, иннервируемых афферентными волокнами типа Ia, характерен динамический ответ, для мышечных веретен, иннервируемых вторичными афферентными волокнами, характерен статический ответ и, кроме того, более высокий порог возбуждения. Частота разряда γ-мотонейронов определяет в обоих случаях степень растяжения и, таким образом, чувствительность сенсоров. Наряду с ними существуют и другие, более мелкие, мотонейроны, аксоны которых иннервируют как экстрафузальные, так и интрафузальные мышечные волокна: это β-мотонейроны (не показаны на рис. 7.1 и **рис. 7.2**) Под влиянием активности γ-мотонейронов полярные кончики веретен укорачиваются, а центральные их части при этом растягиваются. В результате частота разряда сигнала, испускаемого мышечным веретеном, повышается.

**Таблица 7.1.** Терминология нервов по Ллойду и Чангу и общая A-B-C-классификация по Эрлангеру и Гассеру

| Тип рецептора | Тип афферентного волокна | Расположение | Адекватный раздражитель | Реакция на раздражение | Действие на центральную нервную систему | Функция |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Первичные окончания в мышечных веретенах | Ia (Aα) | Параллельно экстрафузальной мускулатуре | Динамическое, в меньшей степени тоническое растяжения мышцы, относительное изменение длины мышцы | Фазическая + статическая | Моносинаптическое возбуждение мотонейронов-синергистов, дисинаптическое ингибирование мотонейронов-антагонистов | Фазический рефлекс на растяжение, компенсация повреждения, контролирование тонуса (совместно с органами Гольджи) |
| Вторичные окончания в мышечных веретенах | II (Aβ) | Параллельно экстрафузальной мускулатуре | Тоническое растяжение мышцы (длина мышцы) | Статическая | Полисинаптическая передача сигнала к мотонейрону растянутой мышцы | Тонический рефлекс на растяжение мышцы, сгибательный рефлекс (защитная реакция), участие в формировании позы |
| Сухожильный орган Гольджи | Ib (Aα) | В месте перехода от сухожилия к мышце (последовательно относительно мускулатуры) | Изменение степени напряжения мышцы (в первую очередь активной) | Фазическая + статическая | Моносинаптическое ингибирование мотонейронов-синергистов и возбуждение мотонейронов-антагонистов | Привыкание к напряжению, конролирование тонуса (совместно с афферентными волокнами типа Ia) |
| Преимущественно свободные окончания | Aβ (II), Aδ (III), C (IV) «афференты сгибательного рефлекса» | Кожа, мускулы, надкостница, связка, суставная капсула | Болевое или неожиданное воздействие, мышечная ишемия | Фазическая + статическая | Возбуждение мотонейронов флексоров и ингибирование мотонейронов экстензоров, в обоих случаях полисинаптическое | Сгибательный рефлекс и другие защитные рефлексы |

**Строение сухожильных органов**

В сухожилиях у основания мышцы имеются разветвленные безмякотные нервные окончания, которые расположены между коллагеновыми нитями и окружены соединительнотканной капсулой размерами приблизительно 1 мм в длину и 0,1 мм в толщину. Это сухожильные органы (сухожильные органы Гольджи; рис. 7.2, табл. 7.1), нити которых образуются из 10–20 экстрафузальных мышечных волокон.

Нервные окончания, связанные с сухожильными нитями, расположены относительно экстрафузальных мышечных волокон последовательно и, таким образом, активируются при совершении усилия, направленного относительно них радиально. Нервные окончания объединяются в несколько толстых миелинизированных нервных волокон диаметром около 10–20 мм, которые называются волокнами Ib типа.

**Расположение мышечных веретен и сухожильных органов.** Мышечные веретена располагаются параллельно экстрафузальной мускулатуре, а сухожильные органы последовательно по отношению к ней. Это служит причиной появления характерных различий в их импульсных разрядах, в первую очередь тех, которые возникают при сокращении мышцы (**рис. 7.3**).

**Импульсные разряды мышечных веретен и сухожильных органов при растяжении и сокращении экстрафузальной мускулатуры.** Если мышца растягивается примерно до той длины, в которой она находится в состоянии покоя (рис. 7.3А), то первичные окончания мышечных веретен разгружаются, при этом испускают импульсы, а сухожильные органы остаются неактивными. При растяжении (рис. 7.3Б) частота импульсов волокон Ia отчетливо повышается относительно исходной пропорционально степени растяжения, и сухожильные органы тоже начинают испускать имульсы. Если за растяжением, например, из-за срабатывания фазического рефлекса на растяжение, следу-

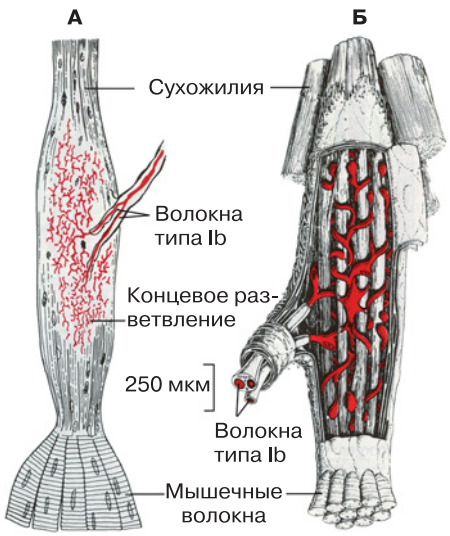



**Рис. 7.2. Строение и функция сухожильных органов. А.** Снимок сухожильного органа Гольджи, со светового микроскопа Ramon and Cajal (1906). Орган Гольджи состоит из безмякотных нервных окончаний (*красные*), которые расположены между коллагеновыми нитями и объединяются в миелинизированные Ib-волокна. **Б.** Реконструкция заключенных между коллагеновыми нитями концевых разветвлений (*красные*), которые образуют Ib-нервное волокно. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

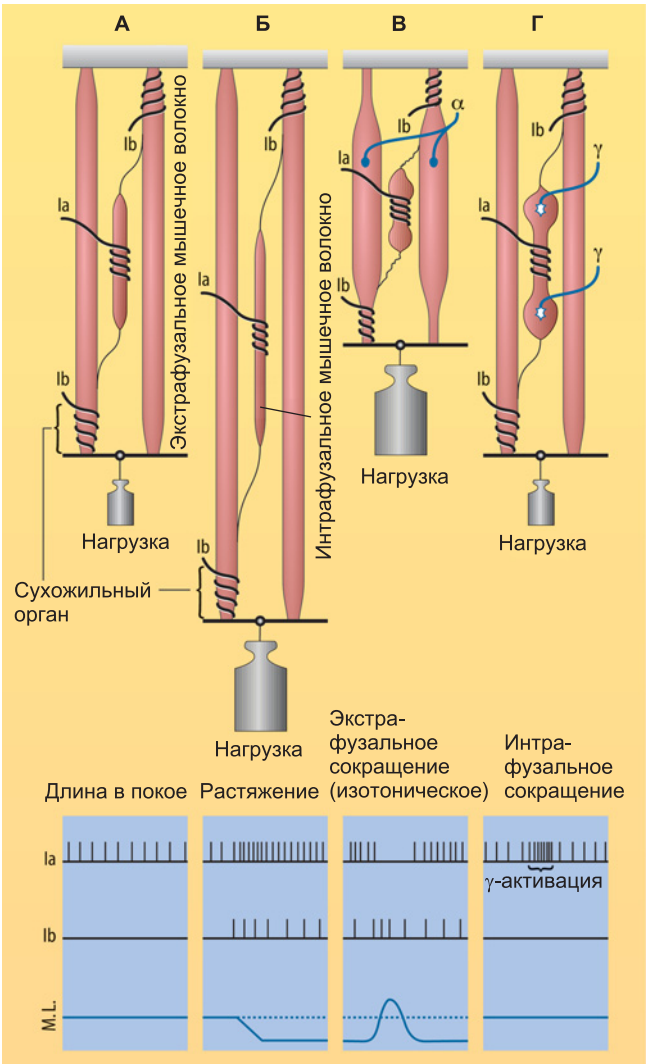



**Рис. 7.3. Положение (*вверху*) и импульсные разряды (*внизу, на голубом фоне*) мышечных веретен и сухожильных органов. А.** Положение мышцы в покое. **Б.** Изменение формы при пассивном растяжении. **В.** Изменение при изотоническом сокращении экстрафузального мышечного волокна. **Г.** При однократном сокращении интрафузальных мышечных волокон (γ-активация). Комбинация Б и Г приводит к особенно сильной активации афферентов веретен. Ia — импульсные разряды мышечных веретен, проводимые по первичным афферентным волокнам типа Ia; Ib — импульсные разряды сухожильных органов, проводимые по волокнам типа Ib; M.L. — длина мышцы. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

ет чисто экстрафузальное сокращение (рис. 7.3В), мышечное веретено расслабляется и испускание разрядов его рецепторами прекращается. Сухожильный орган при этом, напротив, остается растянутым, и частота его разрядов даже увеличивается во время сокращения, так как резкое напряжение вызывает кратковременное дополнительное растяжение сухожильного органа.

Мышечные веретена, таким образом, измеряют длину и изменение длины мышцы, в то время как сухожильные органы фиксируют и регистрируют ее напряжение. В случае изометрического сокращения частота разрядов сухожительных органов значительно увеличивается, а частота разрядов мышечных веретен при этом, казалось, должна была бы оставаться прежней. В действительности же частота разрядов мышечных веретен скорее уменьшается, так как, несмотря на то, что благодаря наличию эластичных элементов общая длина мышцы остается постоянной, сократимые элементы все равно укорачиваются, из-за чего мышечные веретена расслабляются.

**Активация мышечных веретен при сокращении интрафузальных волокон.** Первичные афференты могут возбуждаться не только из-за растяжения мышцы, но и по другой причине: из-за сокращения интрафузальных мышечных волокон при активации фузимоторных γ-мотонейронов. Одно только сокращение интрафузальных мышечных волокон не изменяет длину и напряжение всей мышцы, но его оказывается достаточно, чтобы растянуть центральную часть интрафузальных волокон и спровоцировать этим возникновение потенциала действия в первичных чувствительных окончаниях (рис. 7.3Г).

С однорй стороны, обе причины активации мышечных веретен — растяжение мышцы и сокращение интрафузальных волокон — могут действовать одновременно. С другой стороны, сокращение интрафузальных волокон может в некоторой степени компенсировать эффект сокращения экстрафузальных волокон. При этом может увеличиваться потенциальная область регулирования (см. внизу). Из-за этого область чувствительности сенсоров растяжения может уменьшаться.

**Коротко**

**Спинальные рефлексы и их сенсоры**

Спинальные рефлексы являются безусловными рефлексами. Их рефлекторная дуга построена сегментарно и состоит из сенсора, афферентного звена, спинального рефлекторного центра и эфферентного звена, идущего к эффектору (скелетная мышца). Важнейшими сенсорами являются мышечные веретена и сухожильные органы Гольджи. Мышечные веретена иннервируются как моторными нейронами (подходящими к интрафузальным мышечным волокнам), так и сенсорными окончаниями (первичными и вторичными).

С точки зрения выполняемых функций мышечные веретена регулируют длину и изменение длины мышцы, а сухожильные органы — напряжение мышцы. Мышечные веретена могут активироваться под действием двух факторов: из-за растяжения мышцы и из-за сокращения интрафузальных волокон.

## *Мышечные рефлексы на растяжение*

**!** Мышечными рефлексами на растяжение называются собственные рефлексы мышц, служащие для стабилизации их длины. Мышечные рефлексы на растяжение имеют отчасти фазическую (устроены моносинаптически), а отчасти тоническую природу (устроены в основном ди- или полисинаптически).

**Формы рефлексов.** Мышечные рефлексы на растяжение представляют собой простейшие спинальные рефлексы. Так как сенсор находится в мышце, которая является эффектором, рефлексы на растяжение называют **собственными рефлексами**. Они проявляются в двух формах: в тонической, которая регулирует длину мышцы, и в фазической, которая служит ответом на внезапное изменение ее длины.

**Фазический рефлекс на растяжение.** Данная форма рефлекса основана на рефлекторной дуге (**рис. 7.4**), которая состоит из сенсорных мышечных волокон (волокон с ядерной сумкой), быстрых афферентов веретена типа Ib, синаптических контактов между нервными окончаниями афферентов типа Ia и крупными телами гомономных α-мотонейронов в передних рогах, а также из крупных моторных объединений мышечных волокон II типа (о типах мышечных волокон табл. 6.3). Поскольку проходящие через задние рога афференты типа Ia активируют клеточные тела α-мотонейронов, расположенные в передних рогах, моносинаптически, фазический рефлекс на растяжение считается **моносинаптическим**, так как моторная концевая пластинка при подсчете количества синапсов, входящих в состав рефлекторной дуги, не учитывается.

Как уже упоминалось выше, из всех афферентов только **волокна Ia типа** образуют **моносинаптические контакты с α-мотонейронами**. Но это не означает, что первичные афференты должны быть связаны моносинаптически с веретенами, которые они оплетают. В действительности афференты, образующие моносинаптически контакты с веретенами, составляют меньшинство. Эффект от срабатывания моносинаптической рефлекторной дуги преобладает только в том случае, если афференты раздражаются синхронно — или электрическими одиночными раздражителями (Н-рефлекс, см. ниже), или кратковременными вынужденными растяжениями

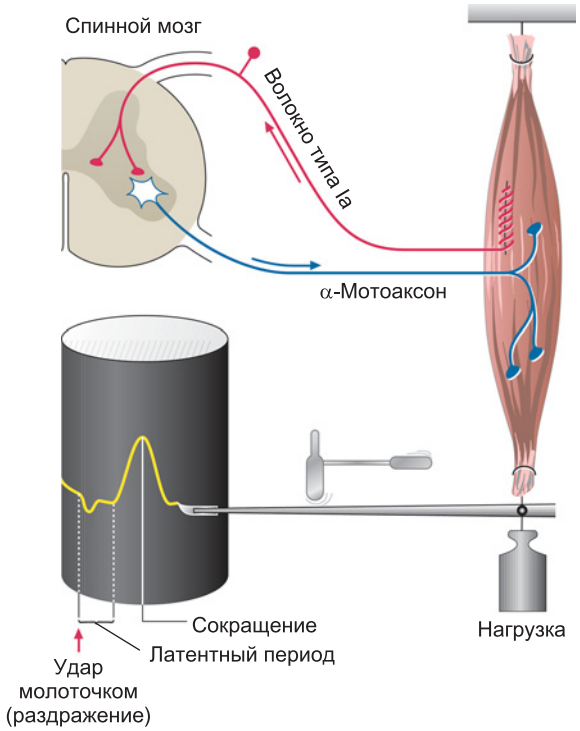



**Рис. 7.4. Принцип работы фазического рефлекса на растяжение.** Пассивное растяжение мышц, сопровождающееся генерацией импульса и происходящее, например, из-за удара молоточком, через некоторое время вызывает нерегулируемое сокращение мышцы (Т-рефлекс), что можно отследить на кимографе. Кроме того, представлена схема его моносинаптической рефлекторной дуги — сигнал от мышечных веретен (сенсоров) через первичные афференты веретен поступает к гомонимным α-мотонейронам (эфферентам), а от них обратно к мышце (эффектору). Показанные здесь связи аналогичны тем, которые срабатывают при ударе молоточком для проверки рефлексов по сухожилию мышцы. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

мышц (фазический рефлекс на растяжения, называемый также **Т-рефлексом** от англ. *tendon* — сухожилие).

**Рефлекторная дуга как часть регуляторного контура.** Если пассивное растяжение мышц сопровождается генерацией импульса, что может случиться, например, вследствие удара молоточком по мышечному сухожилию для проверки рефлексов (рис. 7.4), интрафузальные мышечные волокна вместе с сенсором оказываются ненадолго растянутыми. Из-за резкого растяжения мембрана окончаний афферентов на мышечных веретенах деполяризуется, что индуцирует серию разрядов, которая, пройдя по афферентам типа Ia, приводит к активации α-мотонейронов и нерегулируемому сокращению мышцы (Т-рефлекс). Роль фазических афферентов в ходе этого процесса заключается в том, чтобы преобразовать изменение длины (т. е. дифференцирующий сигнал) в сигнал обратной связи в регуляторном контуре. При этом пороговые значения в регуляторном контуре возрастают, за счет чего степень влияния осуществляемой им регуляции может быть настроена пропорционально силе дифференцирующего сигнала.

**Тонический рефлекс на растяжение.** Тонический рефлекс отличается от фазического прежде всего тем, что основан на работе волокон с ядерной цепочкой в мышечных веретенах и связанных с ними вторичных афферентов. Сигналы от них передаются в гомонимные α-мотонейроны через сегментальные вставочные нейроны, поэтому исходно это дисинаптический рефлекс. При регулировании мышц-синергистов дуга рефлекса может быть полисинаптической.

Тонический рефлекс на растяжение срабатывает при плавно нарастающих отклонениях длины мышцы и является важнейшим компонентом регуляторного контура, который ее стабилизирует. Несмотря на свою значимость, тонический рефлекс редко проверяется при диагностике, поскольку такую процедуру сложно стандартизировать; рефлекторный ответ плохо поддается оценке.

**Роль дуги рефлекса на растяжение в регуляции поддержания позы.** Для сохранения позы, в частности для стабилизации суставов как основы для последующих движений дистальных частей конечностей, требуется постоянная длина мышц. Чтобы обеспечить это, мышцы должны не изменять ее в том числе и при изменяющейся нагрузке. Их длина регулируется, а излишнее растяжение предотвращается; в терминологии кибернетики мышцы можно было бы назвать регулируемыми участками. Если мышца получает нагрузку (например, при переносе тяжести), вызванные изменения в ней должны быть отрегулированы отвечающими за это волокнами с ядерной цепочкой в мышечных веретенах (чувствительных волокнах или сенсорах). В спинной мозг передается информация о ее длине (ее текущем значении) через афферентные волокна типов Ia и II. Спинной мозг сопоставляет это реальное значение с нормальным (которое сообщается головным мозгом) и, используя эфферентное звено, управляет мускулатурой таким образом, чтобы минимизировать это регулируемое отклонение.

## *γ-Система и совместная α-γ-активация*

**!** К сокращению экстрафузальной мускулатуры может рефлекторно привести и изолированное возбуждение γ-мотонейрона (γ-петля). Однако при нормальном функционировании нервной системы α- и γ-мотонейроны активируются одновременно.

**Управление сокращением скелетной мускулатуры.** Как уже было написано выше, вызвать сокращение экстрафузальной мускулатуры можно двумя способами: во-первых, путем возбуждения непосредственно α-мотонейронов, во-вторых, путем возбуждения γ-мотонейронов, которые, в свою очередь, активируют при помощи сокращения интрафузальных волокон в мышечных веретенах их первичные волокна и через α-мотонейроны вызывают сокращение экстрафузальной мускулатуры. Второй способ носит название **γ-петли**. Однако сама по себе γ-петля должна препятствовать произвольному установлению длины мышцы в неменьшей степени, чем внешние воздействия. Поэтому функ-

ционирование γ-системы зависит от **совместной α-γ-активации**. Это позволяет произвольно устанавливать требуемую длину мышцы и достигать оптимальной чувствительности мышечных веретен.

**Коротко**

**Мышечные рефлексы на растяжение**

Мышечные рефлексы на растяжение необходимы для стабилизации позы. Различают две их формы:

- **Фазические рефлексы на растяжение**: внезапное растяжение мышцы из-за постукивания по сухожилию молоточком приводит к синхронной активации афферентов типа Ia; при этом происходит моносинаптическая активация α-мотонейронов и фазическое сокращение мышцы.
- **Тонические рефлексы на растяжение**: тоническая иннервация, служащая для преодоления силы тяжести или оказания дополнительного сопротивления нагрузке, обеспечивается за счет активности афферентов мышечных веретен типа II, которые могут входить в ди- или полисинаптические рефлекторные дуги.

**α-Мотонейроны** образуют эфферентное звено рефлекторных дуг фазических и тонических мышечных рефлексов на растяжение. Они активируют экстрафузальные мышечные волокна, вместе с которыми образуют моторную систему. γ-Мотонейроны активируют интрафузальные мышечные волокна и изменяют область чувствительности мышечных веретен в соответствии с текущей необходимостью. **α-γ-Система** через активацию рефлексов на растяжение осуществляет произвольное изменение длины мышцы.

Проявление рефлекторного ответа зависит не только от активности сенсоров, но и от влияния управляющих ими двигательных центров. Клиническое значение фазических мышечных рефлексов на растяжение заключается в первую очередь в обнаружении патологических изменений и возможности установить их природу.

## *Модуляция и количественная оценка рефлексов на растяжение (собственных рефлексов)*

**!** Моно- и дисинаптические рефлексы на растяжение (собственные рефлексы) можно модулировать по интенсивности, но не по продолжительности латентного периода.

В то время как латентный период рефлексов на растяжение остается постоянным, поскольку количество синапсов, составляющих их рефлекторные дуги, невелико, силу рефлекторного ответа можно модулировать в зависимости от:

- силы раздражения и, следовательно, от количества активировавшихся мышечных веретен и частоты разрядов отдельных веретен;
- влияния γ-мотонейронов на интрафузальные мышечные волокна;
- торможения α-мотонейронов (через сухожильные органы Гольджи);
- тормозного (ингибиторного) и возбуждающего (активирующего) супраспинального влияния на α- и γ-мотонейроны, передающегося по нисходящим путям через спинной мозг;
- растяжения мышцы в предыдущий момент, которое сказывается на текущей активности афферентов веретен и соответственно на рефлекторном ответе (рис. 7.3Б);
- поступавших в предыдущий момент сигналов от нервной системы.

Рефлекторная реакция при возрастающей силе внешнего раздражения усиливается до тех пор, пока не достигнет некоего максимального порогового значения (насыщения). Собственные рефлексы срабатывают постоянно, и для их подавления требуется мощное влияние со стороны центральной нервной системы только при максимизации центральных потоков (например, при произвольном желании застыть **в неподвижности**). Однако они находятся под тормозящим супраспинальным контролем (см. ниже).

## *Клиническое исследование рефлексов на растяжение путем провоцирования T-рефлексов и H-рефлексов*

**!** При стандартизированных условиях проявление рефлексов в целом возможно оценить в ходе клинического обследования; для получения более точных количественных показаний проводятся нейрофизиологические исследования, например провоцируется H-рефлекс.

**Сила врожденных рефлексов и возможности их провоцирования.** В ходе клинического обследования требуется установить, являются ли **пороги** для срабатывания рефлексов на растяжение одинаковыми в обоих половинах тела и — что на практике представляется еще более затруднительным — являются ли где-то эти пороги патологически повышенными или пониженными по своему **абсолютному значению**. Так как рефлекторный ответ зависит от положения и состояния сустава, от длины крепящихся к нему растянутых мышц, от активного напряжения этих и других мышц, следует обращать внимание на то, насколько симметричны суставы по своему положению, и на симметричность преиннервации (лучше всего при полном **расслаблении**) (см. 7.1).

### 7.1. *Патологические изменения фазических мышечных рефлексов на растяжение*

Если при неврологическом обследовании обнаруживается, что порог срабатывания рефлекса отличается на одной стороне тела по сравнению с другой,

а также если фазовые рефлексы на растяжение угасшие либо локально ослабленные или усиленные, можно утверждать, что произошло нарушение сенсомоторики (например, спинальные рефлексы на растяжение могут преобладать над супраспинальными рефлексами на растяжение, такими как жевательный рефлекс). Выводы о работе рефлексов и возможных причинах этого нарушения (сопутствующих чувствительных и/или двигательных нарушениях) позволяют сузить предполагаемую локализацию патологии; см. 7.2):

- **Сегментарная гипо- или арефлексия**: повреждение афферента (чаще всего выпадение межпозвоночного диска, влекущее компрессию заднего корешка) или тел клеток в передних рогах (полиомиелит, спинальная мышечная атрофия, параплегия на уровне повреждения); если поврежден только один сегмент спинного мозга, то благодаря тому, что спинальные нервы образуют сплетения, это повреждение приводит только к частичным нарушениям функционирования.
- **Несегментарно организованная гипо- или арефлексия**: такая картина распределения нарушений указывает на повреждение соответствующих нервных сплетений или нервов ствола мозга (компрессия из-за опухоли, синдром сдавления, травма, мононеврит); при симметричном поражении только моторных (заболевания мышц) или сенсомоторных (полиневропатия) функций; мышечные веретена в этом случае практически никогда не оказываются затронутыми.
- **Гиперрефлексия**: в норме фазические рефлексы на растяжение находятся под влиянием тормозящих путей, которые в составе пирамидных путей направляются к передним рогам. Так как изолированное повреждение пирамидных путей невозможно (не считая повреждения самих пирамид), **функциональное расстройство в нисходящих путях** из-за отсутствия торможения практически всегда приводит к **усилению собственных рефлексов**. Гиперрефлексия, скорее всего, возникает параспинально из-за хронического поперечного повреждения или односторонне после контралатерального супраспинального повреждения, например инфаркта средней мозговой артерии (*a. celebri media*) (рис. 7.24). Рефлекторное торможение практически всегда сопровождается патологическим повышением мышечного тонуса («мышечная спастичность»). Рефлекторная возбудимость повышается также у **массовых рефлексов** (сгибательных рефлексов и перекрестных разгибательных рефлексов). Для гиперрефлексии типичны **непрекращающиеся клонические судороги** вследствие постоянного срабатывания проприоцептивных рефлексов, которые замыкаются сами на себе, образуя моносинаптическую рефлекторную дугу.
- **Спастичность** проявляется в сопротивлении мускулатуры растяжению, зависящем от скорости, которое связано с центральным парезом или параличом и патологическими приобретенными рефлексами (см. ниже).

У пациентов, находящихся в глубоком бессознательном (коматозном) состоянии и подключенных к аппаратам искусственного дыхания и кровообращения, спинальные мышечные рефлексы на растяжение (и спинальные рефлексы в целом) могут проявляться, несмотря на **смерть мозга,** еще в течение нескольких часов или даже нескольких дней. Наличие супраспинальных рефлексов, напротив, доказывает активность мозгового ствола, благодаря чему смерть мозга опровергается.

Влияние произвольной преиннервации можно наблюдать, попросив пациента сильно стиснуть зубы или сцепить руки «замком», пытаясь при этом их развести с усилием (прием Ендрассика); рефлекторный ответ при этом усиливается. Степень возбуждения двигательных отделов приближается при этом из-за произвольно вызванного предвозбуждения к пороговому значению. Из-за того что пациент отвлекается на это произвольное действие, интенсивность супраспинального торможения понижается, что также способствует эффекту усиления. При исходно слабо выраженных рефлексах на растяжение (например, в случае гипотиреоза) благодаря этому приему можно заставить рефлекторный ответ проявиться, чтобы распознать в нем отклонения от нормы.

Поступление дополнительных сигналов из соседних сегментов спинного мозга и высших двигательных центров может понизить или повысить порог активации, однако избыток (*overflow*) сигналов может привести к **окклюзии**. Окклюзия характеризуется тем, что наращивание возбуждения в центральных синапсах не вызывает усиления реакции.

**Провоцирование и регистрирование Н-рефлекса.** К недостаткам использования молоточка для изучения рефлекса, в частности, Т-рефлекса (рис. 7.4), при клиническом обследовании относятся субъективная, качественная оценка, а также нестандартизированная провоцируемая молоточком интенсивность раздражения. Однако и для клинических, и для теоретических нейрофизиологических исследований желательно, чтобы процедуры их проведения были стандартизированными и поддавались количественной оценке, например для контроля течения заболевания на протяжении длительного времени. Для этого был внедрен электрофизиологический метод электрического раздражения нервов с последующей регистрацией Н-рефлексов, показавший интересные результаты (**рис. 7.5**).

■■■ В 1918 г. физиолог Пауль Хофман разработал удобный метод провоцирования рефлекса в камбаловидной мышце (*m. soleus*) посредством электрического раздражения большеберцового нерва (*n. tibialis*) в коленной чашечке. Вызванный таким способом возбуждения мышечный рефлекс на растяжение может повторяться неоднократно. Так как **афференты веретен типа Ia** обладают несколько более низ-

ким порогом для возбуждения через кожу (**транскутанного**), чем аксоны **α-мотонейронов**, при умеренной силе раздражения можно избирательно возбудить только афференты типа Ia. Силу электрического раздражения можно точно дозировать и поддерживать постоянной, а силу рефлекторного ответа можно достоверно измерить на основании суммирования потенциалов действия в мышце, регистрируемых электромиографом. Метод быстро нашел широкое применение в клинической нейрофизиологии и в фундаментальных исследованиях по физиологии человека. В отличие от Т-рефлекса, Н-рефлекс получил свое название, впоследствии ставшее общепринятым, в честь первооткрывателя Пауля Хофмана (Hoffmann).

Основополагающим для использования Н-рефлекса при обследовании является построение графика его рекрутирования как функции от различных значений силы раздражения. Как показано на рис. 7.5, по мере возрастания силы раздражения сначала возникает рефлекторная Н-волна с латентным периодом около 30–40 мс; при более высокой интенсивности раздражения амплитуда Н-волны увеличивается, вскоре появляется М-волна с более кратким латентным периодом около 5–10 мс. При дальнейшем возрастании интенсивности раздражения ее амплитуда увеличивается, а амплитуда Н-волны уменьшается.

**Природа рефлекса Хофмана. Н-волна** является следствием рефлекторного возбуждения эфферентных α-мотонейронов, что косвенно вызывается раздражением первичных афферентов веретенных (Ia-волокон). Более продолжительный, чем у М-волны, латентный период обусловлен тем, что сигналу необходимо пройти более длинный путь через несколько синапсов. **М-волна** возникает в случае прямого возбуждения обладающих

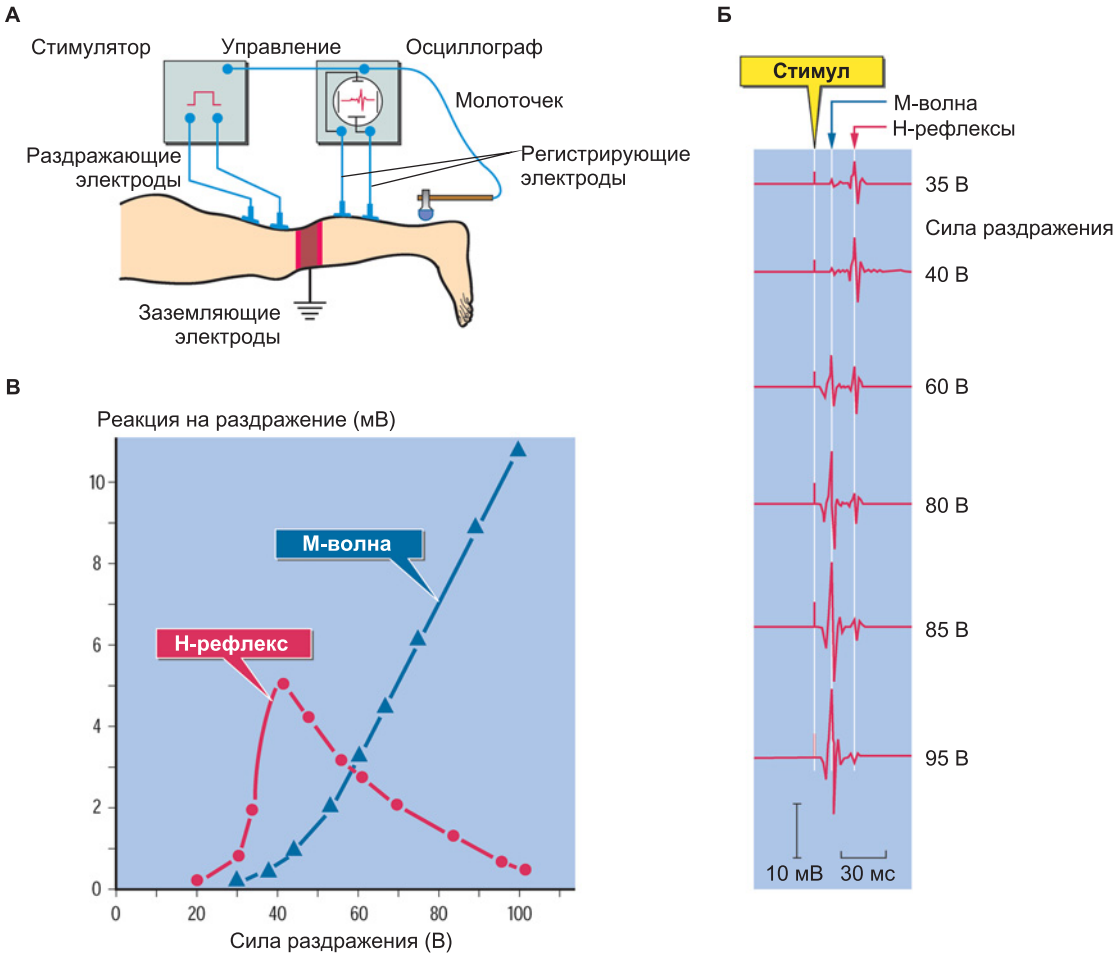



**Рис. 7.5. Провоцирование и регистрирование Т-рефлекса и Н-рефлекса у человека.** **А.** Порядок проведения исследования. Для провоцирования Т-рефлекса в трехглавой мышце голени (*m. triceps surae*) используется молоточек, подключенный к электрической цепи. При постукивании им по сухожилию возникающие отклонения в электрических потенциалах регистрируются осциллографом. Рефлекторный ответ может быть представлен в виде электромиограммы. Для провоцирования Н-рефлекса большеберцовый нерв раздражается правосторонними импульсами с продолжительностью в 1 с. Раздражение и отклонения в осциллограмме синхронизируются. **Б.** Изменения Н-ответа и М-ответа при увеличении силы раздражения. **В.** Амплитуды Н- и М-ответов (по оси ординат) в зависимости от силы раздражения (по оси абсцисс) у здорового человека

более высоким порогом моторных аксонов из-за воздействия раздражающих электродов. Потенциалы действия в мотоаксонах в случае их искусственного раздражения оказываются направлены как **«ортодромно»** к периферии, так и **«антидромно»** к центру. В мотонейроне, таким образом, происходит столкновение между прямыми антидромными и косвенно вызванными импульсами, которые все эффективнее подавляются с возрастанием силы раздражения. Этим объясняется феномен обратного уменьшения амплитуды Н-волны в мышце по мере того, как возбуждение в мотоаксонах смешанных нервов все больше превышает порог, а амплитуда М-волны при этом увеличивается.

### *Свойства сопряженных рефлексов*

**!** Сенсор и эффектор сопряженных рефлексов находятся не в одном и том же органе; полисинаптические рефлексы связаны с двигательными отделами через сети спинальных интернейронов.

**План строения сопряженных рефлексов.** По числу вставочных нейронов, находящихся между афферентом и эфферентом, рефлексы подразделяются соответственно на **дисинаптические, олигосинаптические** или **полисинаптические**. Кроме того, их сенсоры, как правило, располагаются не в самой мышце, а в других тканях (например, в сухожилиях, коже, суставах). Отсюда следует их название **сопряженные рефлексы**.

**Функции сопряженных рефлексов.** Сопряженные рефлексы относят к защитным рефлексам. Например, присутствие раздражителя поблизости от лица стимулирует защиту глаз посредством двустороннего **смыкания век**. Часто сопряженные рефлексы оказываются первой (бессознательной) составляющей защитной реакции, на этом основании они называются также **рефлексами бегства**. К ним относятся описанные ниже сгибательные рефлексы.

**Привыкание.** Воздействие даже безболезненных раздражителей в том случае, если оно неожиданно, может вызывать рефлекторный ответ. Так, в ответ на слабое и краткое прикосновение лапа кошки рефлекторно отдергивается; таким образом, ответ как на потенциально болезненные, так и на просто неожиданные раздражители у сопряженных рефлексов проявляется одинаково, однако при регулярных повторных предъявлениях раздражителя происходит постепенное угасание рефлекторной реакции. Этот типичный для сопряженных рефлексов феномен называют **привыканием**, или **габитуацией**.

**Изменчивость полисинаптических рефлексов.** Сопряженные рефлексы различаются по продолжительности латентного периода, длительности, амплитуде ответа и размеру области эффектора, вовлеченной в его обеспечение, в том числе при реагировании на одинаковый раздражитель. Такие факторы, как характер иннервации, ожидание воздействия, перенесенные ранее воспаления и другие, способны накладывать мощные модулирующие эффекты. Это связано с полисинаптичностью (**рис. 7.6**В), так как с каждым дополнительным синапсом в рефлекторной дуге повышаются изменчивость и нестабильность при передаче сигнала. На электромиограммах также видно, что, в отличие от моносинаптических рефлексов на растяжение, продолжительность латентного периода гораздо вариабельнее.

### *Сопряженные рефлексы, проверяемые при клиническом обследовании*

**!** К важным в клиническом отношении сопряженным рефлексам относятся мышечные сгибательные рефлексы (например, сгибания стопы ноги), рефлекс смыкания век, брюшной рефлекс и кремастерный рефлекс; присутствие рефлекса Бабинского, сопровождающего рефлекс сгибания стопы ноги на первом году жизни, указывает на дисфункцию пирамидного пути.

**Сгибательный рефлекс.** Сгибательный рефлекс — важнейший и наиболее известный из **сопряженных** рефлексов (рис. 7.6). Он проявляется в виде поднятия конечности путем сгибания (флексии), например из-за болезненного раздражения соответствующих суставов. Сгибательный рефлекс проверяется клинически путем касания до стопы ноги заостренным предметом (**рефлекс сгибания стопы**). Реакция проявляется в сгибании всех пальцев ноги за счет подошвенной мышцы (*m. plantaris*), дорсального изгиба стопы, а в случае особо сильного раздражения — флексии в коленном и бедренном суставах (см. 7.2).

### 7.2. *Патологические рефлекторные реакции*

В каждом случае явно патологическими и служащими признаками функциональных нарушений в центральных нисходящих путях являются только **рефлексы группы Бабинского**. В некоторых случаях патологическая гиперэкстензия больших пальцев ног провоцируется не классическим способом Бабинского, а способом **Чаддока** (сильное касание внешнего края задней части стопы), **Оппенгейма** (проведение пальцами с усилием по гребню большеберцовой кости в направлении от колена к голеностопному суставу), **Штрюмпеля** (супинация стопы при сгибании колена против сопротивления, собственно патологическое движение). Все упомянутые патологические рефлексы называются **сопряженными**.

Сопряженные рефлексы находятся под влиянием моторных путей, берущих начало в стволе мозга.

Их ослабление, быстрая утомляемость или их отсутствие указывают на функциональные нарушения в этих путях. **При хронических повреждениях в спинном мозге**, напротив, наблюдается крайнее **усиление сгибательных рефлексов** с частыми сокращениями флексоров-синергистов по всей ноге, что иногда сопровождается одновременным разгибанием другой ноги. Эта реакция возникает вследствие нарушения связей между несколькими спинальными сегментами. При повреждениях базальных ганглиев и некоторых формах деменции можно наблюдать преодоление торможения определенных сопряженных рефлексов, например усиленный глабеллярный рефлекс.

**Проверка вегетативных рефлексов** часто используется для клинической диагностики. К рефлексам спинного мозга можно отнести **рефлекторное опорожнение мочевого пузыря** (происходит за счет активации мышцы, изгоняющей мочу (*m. detrusor urinae*) при достижении определенной наполненности пузыря) и **рефлекторное очищение кишечника (дефекацию)**. В хронически изолированном спинном мозге эти функции могут осуществляться рефлекторно, т. е. без сознательного контроля сфинктеров. Пациенты могут сами научиться вызывать рефлексы с помощью ритмического напряжения брюшных стенок (разд. 20.5).

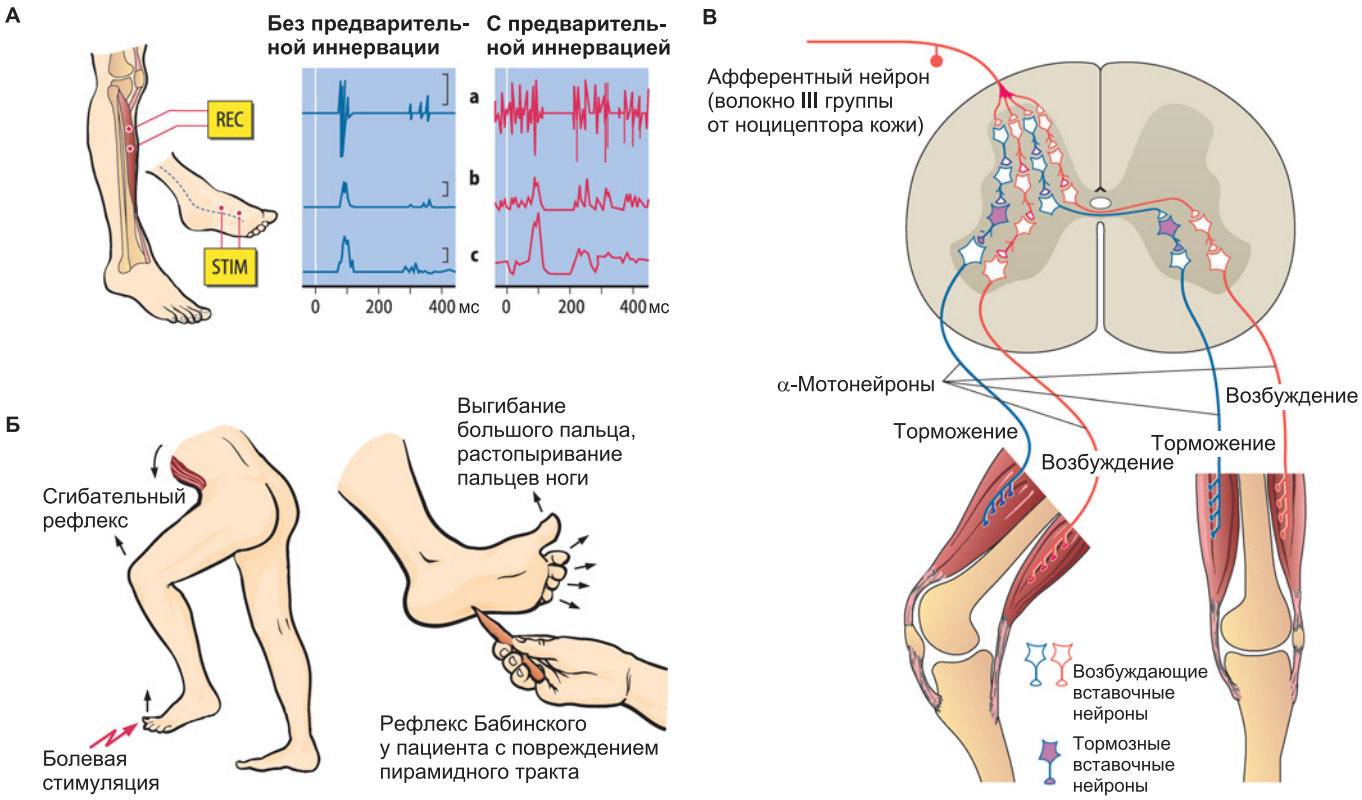



**Рис. 7.6. Нормальные и патологические сгибательные рефлексы ноги. А.** Электромиограмма сгибательного рефлекса, который был вызван путем электрического раздражения нервов в коже стопы (*слева*). Активность мышцы, поднимающей стопу (передней большеберцовой мышцы, *m. tibialis anterior*) проявляется в первом полифазическом ответе и позднем малом ответе (*синяя* ЭМГ, *справа*). При прединнервации происходит заметное облегчение (фасилитация) обоих компонентов (*красная* ЭМГ в *a*). Линией *b* показана выпрямленная ЭМГ (отрицательные амплитуды переведены в положительные), линией *c* — усредненный ответ на 32 последовательных раздражителя. **Б.** Сокращение флексоров-синергистов левой ноги при болезненном раздражении стопы ноги, сопровождающееся изгибом большого пальца в дорсальную сторону; правая нога компенсаторно выпрямляется. *Справа* подтверждение наличия рефлекса Бабинского в ответ на касание поверхности стопы у взрослого пациента с повреждением пирамидного пути: тонический изгиб большого пальца в дорсальную сторону длится так же долго, как и раздражение, которое может повториться многократно. Этот симптом проявляется в грудном возрасте из-за недостаточной миелинизации пирамидного пути. **В.** Внутрисегментарная связь афферентного волокна с ноцицептором в коже стопы. Афферент III группы (Aδ-афферент) и рефлекторные пути ипсилатерального сгибательного рефлекса и контралатерального разгибательного рефлекса показаны *красным*

Афференты сгибательного рефлекса **не образуют однородную группу**; наряду с кожными болевыми рецепторами на поверхности верхней части туловища они включают и высокопороговые афференты глубокой чувствительности, а также тонкие вторичные афференты мышечных веретен (афференты II типа) со спиралевидными и гроздевидными окончаниями (рис. 7.2А и табл. 7.1).

**Ипсилатеральные и контралатеральные рефлексы, сопровождающие сгибательные рефлексы.** При активации флексоров **одновременно ингибируются ипсилатеральные экстензоры**. На электромиограммах это наблюдается в виде резкого снижения тонуса экстензоров по сравнению с состоянием в предыдущий момент. Такое **реципрокное антагонистическое торможение** (рис. 7.6В) процессов сгибания и разгибания характерно также для моносинаптических рефлексов на растяжение, где путем дисинаптического торможения мотонейронов переходит через «интернейроны типа Ia» (табл. 7.1 и разд. 7.2).

В противоположность рефлексам на растяжение сгибательный рефлекс **при сильном раздражении** дополнительно реципрокно воздействует на сгибание и разгибание противоположной конечности (рис. 7.5В). Например, если в стопу попадает осколок, срабатывает контралатеральный рефлекс, который заключается в том, что другая нога рефлекторно разгибается, позволяя таким образом перенести на нее основную часть веса тела (и снять нагрузку с поврежденной ноги).

**Брюшной рефлекс.** Этот сопряженный рефлекс можно вызвать штриховым раздражением кожи живота по направлению с боков к средней линии на трех уровнях (верхний, средний и нижний брюшные рефлексы), в то время как рефлекс втягивания живота (моносинаптический рефлекс) возникает из-за растяжения стенок брюшной мускулатуры молоточком. Рефлекторный ответ у обоих этих различных рефлексов заключается в напряжении стенок брюшной мускулатуры, которая подтягивает пупок в ипсилатеральном направлении. При повреждении **пирамидного пути** рефлекс может ослабевать (**иррадиация рефлекса**) или полностью исчезать. При слабых стенках брюшины и вблизи больших рубцов брюшной рефлекс срабатывает очень слабо или не срабатывает совсем, так как не может реализоваться. У мужчин при этом стоит проверить следующий рефлекс:

**Кремастерный рефлекс.** Рефлекс проверяется касанием внутренней поверхности бедра; реакция заключается в медленном сокращении мышцы, поднимающей яичко (*m. cremaster*). При повреждениях спинного мозга на высоте позвонков L1, L2 он перестает срабатывать.

**Рефлекс смыкания глазных век.** В отличие от названных ранее рефлексов, рефлекс смыкания глазных век является супраспинальным. Он может быть вызван постукиванием с умеренной силой рефлекторным молоточком по переносице (глабеллярный рефлекс), либо раздражением надглазничного нерва (*n. supraorbitalis*), либо прикосновением к роговице. О рефлекторном ответе можно судить по электромиограмме, получаемой от круговой мышцы глаза (*m. orbicularis oculi*), причем смыкание глазных век всегда происходит двусторонне, даже если раздражение электрическим импульсом проводилось только с одной стороны. Центр рефлекса смыкания век располагается в стволе мозга, что придает ему особое клиническое значение. Рефлекторная дуга включает в себя сенсорные афференты и ядра тройничного нерва, а также мотонейроны лицевого нерва. Так как рефлекторный центр находится вблизи от жизненно важных центров в стволе мозга, ненормальные его проявления могут указывать на протекание патологических процессов (например, развитие опухоли), затрагивающих эту критически значимую зону ствола мозга. Повреждения в области тройничного нерва и лицевого нерва также могут влиять на этот рефлекс.

**Коротко**

**Сопряженные рефлексы**

**Сопряженные рефлексы** являются полисинаптическими. К ним относятся защитные рефлексы, рефлексы бегства и спинальный автоматизм. Клиническое значение сопряженных рефлексов заключается в том, что их проверка позволяет выявить, например, повреждения пирамидных путей и локализовать место протекания патологических изменений, например установить высоту поражения при синдроме поперечного поражения спинного мозга.

## 7.2. Механизмы спинального постсинаптического торможения

### *Реципрокное антагонистическое торможение*

! Афференты типа Ia образуют дисинаптические тормозящие связи с антагонистическими α-мотонейронами.

**Определение.** Как упомянуто в разд. 7.1, при активации агонистов одновременно ингибируются ипсилатеральные антагонисты. Афференты типа Ia образуют не только моносинаптические возбуждающие связи с гомонимными α-мотонейронами, но и дисинаптические тормозящие связи с антагонистическими мотонейронами (**рис. 7.7**). Подобное торможение называется **реципрокным антагонистическим торможением**.

Поскольку волокна типа Ia в мышце-антагонисте образуют аналогичные связи, при пассивных (т. е. вызванных извне) изменениях положения суставов активируются четыре рефлекторные дуги, совместная работа которых служит залогом того, что изменение положения суставов будет обратимым и **позволит поддерживать заданную длину мышц**. Если же коленный сустав сгибается под действием силы тяжести (рис. 7.7), растяжение мышечного веретена в мышце-экстензоре будет способствовать:

1) усиленному возбуждению мотонейронов в экстензорах;

2) усиленному торможению мотонейронов в флексорах.

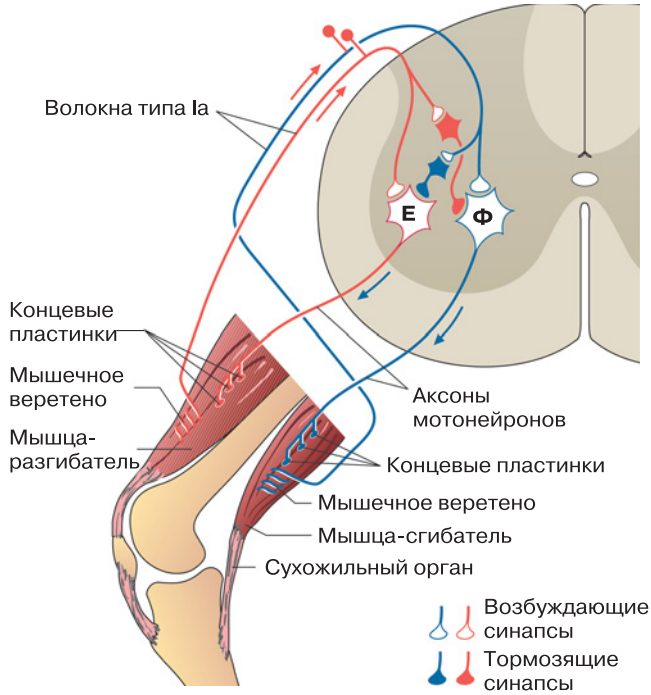



**Рис. 7.7. Рефлекторные дуги моносинаптического рефлекса на растяжение и реципрокного антагонистического торможения.** Афференты Ia типа тормозят через межуточные нейроны соответствующую антагонистическую мышцу; Ф — мотонейроны флексора; Э — мотонейроны экстензора коленного сустава. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

Растяжение мышечных веретен во флексоре будет:

1) уменьшать гомонимное возбуждение мотонейронов в нем;

2) ослаблять реципрокное торможение мотонейронов в экстензоре. Такое «снятие торможения» называется **дезингибированием**. При этом возбуждение мотонейронов разгибательной мышцы в целом увеличивается, а возбуждение мотонейронов сгибательной мышцы уменьшается.

Таким образом, все вместе эти четыре рефлекторных дуги образуют **систему контроля длины** мышц.

### *Автогенное торможение и регуляторный контур поддержания мышечного напряжения*

**!** Передавая сигнал через интернейроны, сухожильные органы Гольджи ингибируют гомонимные α-мотонейроны и активируют α-мотонейроны антагонистов. Благодаря этому механизму мышечное напряжение может поддерживаться на постоянном уровне.

Афференты типа Ib сухожильных органов связаны со многими сегментами спинного мозга. Они подходят как к восходящим путям, так и к спинальным интернейронам. Если мышца растягивается, достигая своей длины в состоянии покоя, сухожильные органы Гольджи остаются бездействующими (рис. 7.3). При пассивном повышении напряжения и, главным образом, при развитии активного усилия сухожильные органы начинают посылать потенциалы действия по волокнам типа Ib. Их чувствительность настолько высока, что они улавливают активацию отдельных моторных отделов, подавая об этом сигнал через восходящие пути и способствуя таким образом точному регулированию силы мышечного сокращения (например, при нажатии клавиши фортепиано).

Кроме того, они могут оказывать тормозящее влияние на саму мышцу в месте ее крепления и на ее агонисты (**автогенное торможение**), а через другие интернейроны типа Ib — активирующее влияние на α-мотонейроны ее антагонистов.

К интернейронам спинного мозга типа Ib подходят и многочисленные залегающие вне мышц афференты от механорецепторов и ноцирецепторов, ими обрабатываются супраспинальная информация, информация о напряжении от волокон типа Ib и информация о длине мышцы, поступающая изнутри нее по афферентам мышечных веретен типа Ia (см. ниже), на основании которой осуществляется мелко градуированное регулирование мышечного напряжения и координации мышц.

**Автогенное торможение и поддержание силы мышечного напряжения.** Снижение мышечного напряжения приводит к дизингибированию гомонимных мотонейронов, что позволяет снова его повысить. Таким образом, нежелательное уменьшение силы сокращения при **утомлении** мышцы может компенсироваться. Постоянство силы сокращения требуется для изотоническим движениям, например для поднятия руки в начале хватательного движения. Утомление при этом может быть обусловлено периферическими или центральными причинами (о центральном утомлении, независимом от мотивации, разд. 40.7).

**Автогенное торможение и группы интернейронов.** Для подавляющего большинства повседневных движений характерно **изометрическое сокращение** мышц, поддерживающих позу, в сочетании с **изотоническим сокращением** соседних мышц, осуществляющих собственно движение. Поскольку многие мышцы должны выполнять разные функции в зависимости от той или иной задачи, в мышцах должны присутствовать оба типа рецепторов — мышечные веретена и сухожильные органы Гольджи. Дополнительное влияние на популяции интернейронов типа Ib в неменьшей степени оказывают рецепторы в коже и суставах. На **рис. 7.8** показана характерная конвергенция трех нисходящих путей и афферентов от четырех различных типов рецепторов. Оказывая возбуждающий или тормозящий эффект, нисходящие пути в зависимости от потребности могут «открыть» или «закрыть» нейронные сети для прохождения

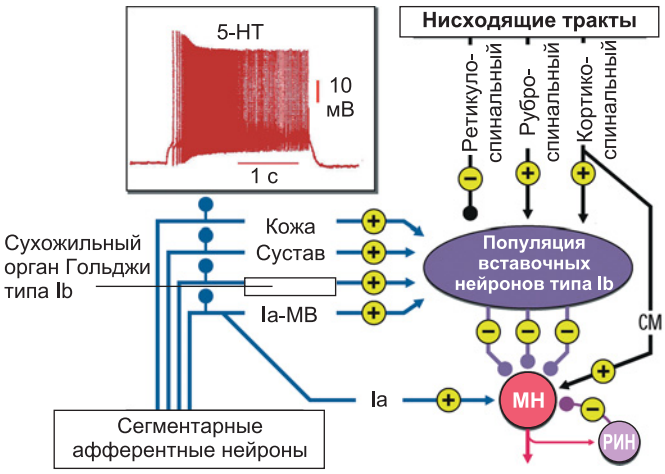



**Рис. 7.8. Облегчение и торможение спинальных рефлексов.** *Вставка вверху слева*: измерение внутриклеточного потенциала в мотонейроне черепахи в присутствии 5-гидрокситриптамина (5-НТ), известного как серотонин; показано плато потенциалов, возникающее в силу высокочастотности и длительности серий испускаемых потенциалов действия. В отсутствие 5-НТ, напротив, возможно вызвать лишь единичные потенциалы действия (не изображено). *Основная часть рисунка*: показана схема контактов интернейронов типа Ib в сегменте спинного мозга. Они могут быть возбуждены не только афферентами типа Ib, связанными с сухожильными органами Гольджи, но и афферентами от мышечных веретен, суставов и кожи. Помимо того, на этих интернейронах конвергируют различные нисходящие моторные пути. Серотонинергические нисходящие пути, которые непосредственно действуют на мотонейроны, вызывая в них плато потенциалов, не показаны. Отдельно представлен эффект, оказываемый клетками Реншоу: обратное торможение α-мотонейронов и активация мышц-антагонистов. МВ — мышечное веретено, МН — α-мотонейроны, РИН — ингибиторы Реншоу. (По данным: Hounsgaard и Kein.)

сигналов (**«феномен ворот»**). Более того, механизм **пресинаптического торможения** (разд. 5.6) может подавить эффекты, оказываемые первичными афферентами.

Группы интернейронов находятся под строгим контролем супраспинальных моторных центров. В зависимости от текущей моторной задачи интернейроны могут объединяться в рабочие группы различной конфигурации. Деятельность интернейронов модулируется моторными центрами уже на подготовительной фазе намеренного движения. Генераторы локомоторного ритма в спинном мозге являются примером одной из таких рабочих групп интернейронов, предназначенных для выполнения специфической функции; они обеспечивают активность экстензоров во время **фазы опоры**, а флексоров — во время **фазы переноса**. Непосредственным стимулом для возбуждения интернейронов, которое передается мотонейронам, при этом служат взаимодействующие сигналы, передающиеся по нисходящим и сегментарным сенсорным путям спинного мозга.

В группах интернейронов происходит мультимодальная интеграция различных афферентных сигналов; нисходящие пути способны отбирать при помощи облегчения (**фасилитации**) или торможения (**дисфасилитации**) требуемые для исполнения данной программы интернейроны. Результат этой комплексной обработки сигналов в конечном итоге передается на мотонейроны. Афференты типа Ia и кортикоспинальный путь действуют прямо (моносинаптически) на мотонейроны.

## *Рекуррентное (обратное) торможение*

> **!** Клетки Реншоу ингибируют активность гомонимных α-мотонейронов, а через интернейроны типа Ia влияют на активность антагонистических α-мотонейронов.

**Рефлекторный путь торможения Реншоу.** Другой формой постсинаптического торможения является рекуррентное торможение. В честь своего первооткрывателя, **Бирдси Реншоу**, рекуррентное торможение также называется торможением Реншоу, а задействованные в нем нейроны — клетками Реншоу (рис. 7.8; РИН). α-Мотонейроны имеют интраспинальные обратные коллатерали, которые посредством возбуждения клеток Реншоу оказывают обратное тормозящее воздействие на эти мотонейроны. В синаптическом контакте между коллатералями и интернейронами, как и в моторных концевых пластинках, высвобождается ацетилхолин. Тормозными медиаторами собственно клеток Реншоу служат аминокислоты глицин или ГАМК. Высвобождение глицина или ГАМК приводит к гиперполяризации субсинаптической мембраны мотонейрона и, таким образом, к его торможению.

**Функция торможения Реншоу.** Интернейроны Реншоу испытывают дополнительное влияние ряда афферентов и нисходящих путей. Простая отрицательная обратная связь, замыкающаяся на том же самом мотонейроне, если рассматривать ее отдельно, имеет задачу **ограничивать активность мотонейрона**. Одновременно клетки Реншоу тормозят и те интернейроны, через которые афференты Ia типа должны ингибировать α-мотонейроны мышц-антагонистов (не отмечено на рис. 7.8). Торможение Реншоу, таким образом, приводит к тому, что при срабатывании мышечного рефлекса на растяжение сокращение мышцы ограничивается, а мышца-антагонист (с короткой задержкой) затормаживается в меньшей степени. Торможение Реншоу, таким образом, служит, прежде всего для ограничения вызываемых возбуждением афферентов типа Ia рефлексов.

### 7.3. *Спазмы, возникающие из-за дезингибирования мышц, представляют угрозу для жизни*

Растительный алкалоид **стрихнин** препятствует связыванию глицина с глициновым рецептором, функционирующим как хлоридный канал, из-за чего тот остается закрытым. При изготовлении нелегальных психоактивных веществ, таких как героин или кокаин, стрихнин образуется в виде примеси. Он также был обнаружен в некоторых таблетках, распространяемых под названием «экстази»; из-за своего возбуждающего (аналептического) эффекта при употреблении в малых дозах внесен в список допингов. В высоких дозах вызывает дезингибирование ограничительных механизмов, управляющих мышцами, что способствует **одновременному тетаническому сокращению агонистов и антагонистов**. Возникающая из-за этого неподвижность (рефлекторная судорога) сопровождается сохранением совершенно ясного сознания, а происходящие при этом разрывы сухожилий и суставных капсул оказываются чрезвычайно болезненными.

Высшие центры головного мозга также легко возбуждаются под воздействием стрихнина. Судороги вызываются и усиливаются акустическими, оптическими и тактильными раздражителями.

В качестве лекарства против конвульсий (антидота) используется такое средство, как **бензодиазепин**. Последний активирует хлоридный канал, управляемый ГАМК, компенсируя тем самым блокирующее действие стрихнина на хлоридный канал, управляемый глицином.

Аналогично стрихнину действует токсин бактерии *Chlostridium tetani* при заболевании **столбняком** (см. 5.4)

**Коротко**

**Механизмы спинального постсинаптического торможения**

Под **реципрокным антагонистическим торможением** подразумевается ингибирование активированными волокнами типа Ia мышечных веретен в мышцах-агонистах мышц-антагонистов. Под **автогенным торможением** подразумевается точное регулирование силы мышечного сокращения сухожильными органами Гольджи через волокна типа Ib. Система мышечных веретен, предназначенных для измерения длины мышцы, таким образом, противопоставляется системе сухожильных органов, предназначенных для измерения силы ее сокращения. Что регулируется в большей степени — длина мышцы или сила ее сокращения, зависит от соответствующей задачи (поддержание текущей позы тела или целенаправленное движение). Торможение Реншоу, служит прежде всего, для ограничения рефлексов, вызываемых возбуждением афферентов типа Ia.

## 7.3. Проприоспинальный аппарат спинного мозга

### *Сеть спинальных нейронов*

**!** Структуры, отвечающие за основные функции спинного мозга, образованы внутренними клетками его серого вещества.

**Типы внутренних клеток.** Помимо клеточных тел мотонейронов (и клеток ядер боковых рогов в определенных сегментах) в сером веществе имеются так называемые внутренние клетки, представляющие главную часть собственного аппарата спинного мозга. В зависимости от образуемых ими связей внутренние клетки подразделяются на:

- **вставочные нейроны (интернейроны)**, чьи отростки проходят ипсилатерально (по той же стороне тела) внутри сегмента спинного мозга. Они обеспечивают связь между клетками одного и того же сегмента и осуществление, в частности, врожденных рефлексов. Важную группу интернейронов составляют клетки Реншоу;
- **ассоциативные нейроны (проприоспинальные нейроны)**, которые обеспечивают связь друг с другом различных сегментов спинного мозга. Их отростки также не выходят за пределы серого вещества и проходят ипсилатерально;
- **коммиссуральные нейроны**, которые перебрасывают свои аксоны на другую сторону тела (направляют их контралатерально) в пределах одного сегмента спинного мозга. Они обеспечивают достижение возбуждающих импульсов другой стороны спинного мозга;
- **релейные нейроны (проекционные нейроны)**, чьи аксоны выходят за пределы серого вещества и входят в белое вещество. Здесь они, будучи включеными в канатики (*funiculi*) спинного мозга, передают информацию в другие сегменты спинного мозга и головной мозг.

**Функции внутренних клеток.** Ассоциативные, коммиссуральные и релейные нейроны принимают участие в осуществлении сопряженных рефлексов. Сети ассоциативных и коммиссуральных нейронов служат генераторами ритма локомоции и координируют активность различных сегментов спинного мозга, образуя соматические и вегетативные рефлекторные дуги, которые работают совместно при выполнении более сложных моторных функций, например при координации движений тела и конечностей.

У новорожденных, у которых пирамидный путь еще не в полной мере сформировался, и у младенцев с тяжелым пороком развития мозга (анэнцефалией) еще не наблюдается ритм локомоции. У больных, страдающих параплегией и утративших **ритм ходьбы**, можно возвращать и вызывать его, раздражая кожу, что часто используется при реа-

билитации. Однако выраженность различных ритмов у человека, в отличие от низших позвоночных, обычно в большей степени зависит от супраспинальных импульсов.

Нейроны, образующие тормозящие и возбуждающие нисходящие пути ствола мозга, модулируют активность спинного мозга. С клинической точки зрения особое значение имеет функционирование ретикулоспинального пути, поскольку он оказывает ингибирующее воздействие на пул спинальных интернейронов (рис. 7.7 и 7.8).

### 7.4. *Синдром поперечного поражения спинного мозга*

При поперечном поражении спинного мозга в осуществлении основных функций, за которые он отвечает, обнаруживаются патологические нарушения. После тяжелого повреждения пострадавшие части тела становятся полностью неподвижными и вялыми (**мышечная гипотония**); становится невозможным вызвать ни соматосенсорные, ни вегетативные рефлексы. После этой фазы **спинального шока**, который иногда продолжается у человека в течение нескольких недель, рефлексы и мышечный тонус в целом постепенно восстанавливаются. Это возможно благодаря тому, что спинной мозг способен до определенной степени к самостоятельной реорганизации, синаптические контакты между интернейронами, преганглиозными нейронами и мотонейронами перестраиваются и образуются новые синаптические контакты.

К более длительным последствиям относятся **расторможение** рефлексов (проявление рефлексов на растяжение становится резким, часто происходят спазмы), **появление патологических рефлексов** (положительная реакция при проверке на рефлекс Бабинского, сгибательные рефлексы сопровождаются характерными сопутствующими движениями и перекрестным срабатыванием разгибательных рефлексов) и **спастическое повышение тонуса**. Чувствительность и сознательный контроль движений остаются утраченными.

Параллельно развиваются и **вегетативные симптомы поражения спинного мозга** в виде отклонений в срабатывании вегетативных рефлексов, нарушениий контроля за функционированием мочевого пузыря и тонкого кишечника и изменений в сексуальной функции, причем эрекция возможна после мануального раздражения, а беременность может быть прервана.

Если поперечное поражение спинного мозга на **низком** уровне обычно приводит к характерным сгибаниям синергистов, то при поперечном его поражении на **высоком** уровне в течение первого полугодия после повреждения пациент может стоять без опоры лишь непродолжительное время из-за спазмов экстензоров (**спинальное стояние**), что крайне важно с психологической точки зрения и для гинекологических функций. Поскольку сгибательные рефлексы сохраняются, возможно повышение возбудимости всех рефлекторных дуг.

Наличие разгибательных рефлексов и повышенного мышечного тонуса вскоре после повреждения в большинстве случаев служат признаком неполного прерывания спинного мозга, что говорит о лучших перспективах для восстановления моторного аппарата и чувствительности.

## *Организация мотонейронов*

**!** Помимо уже упоминавшейся информации (например, от афферентов типа Ia и интернейронов), к мотонейронам поступают сигналы, которые вызывают в них тоническую непрекращающуюся деполяризацию клеточной мембраны (плато потенциалов); они служат для регулирования их тонической иннервации.

**Модуляция основной активации мотонейронов.** В спинном мозге существует важный клеточный механизм, который применяется для тонической активации мотонейронов. В его основе лежит непрекращающаяся деполяризация мембраны мотонейронов, которая выражается в накладывании друг на друга потенциалов действия (**плато потенциалов**; рис. 7.8, *вставка вверху слева*). Тоническая деполяризация основывается на комплексных изменениях свойств мембраны из-за кратковременного низкопорогового сенсорного раздражения или из-за импульса, посланного высшими моторными структурами. Аналогичным образом кратковременное периферическое раздражение может и прекратить тоническую деполяризацию. Этот механизм модулируется серотонином (5-НТ), нейропептидами и норадреналином, которые выделяются нейронами нисходящих путей. Он играет важную роль при регуляции мышечного тонуса и образует основу регуляции генераторов ритма.

**Локализация мотонейронов.** Мотонейроны, иннервирующие каждую отдельную мышцу, расположены накладывающимися друг на друга **продольными клеточными слоями**, которые тянутся через множество сегментов спинного мозга. Восприятие синаптических сигналов происходит в несколько отдаленном дендритном дереве мотонейрона, которое образует много синаптических контактов. Из-за **конвергенции** на дендритах приходящих сигналов происходит **суммация** возбуждающего и тормозного эффектов, оказываемых афферентами и в особенности сетями интернейронов. При превышении порога возбуждения популяция мотонейронов запускает определенный паттерн механического движения или поддержания тонуса, причем каждый потенциал действия, проходящий по моторному аксону, приводит к сокращению всех мышечных волокон моторной единицы (подробнее о моторных единицах разд. 6.4).

**Коротко**

**Проприоспинальный аппарат спинного мозга: составляющие, взаимосвязи и функции**

Проприоспинальный аппарат состоит из вставочных нейронов (интернейронов), ассоциативных клеток (проприоспинальных нейронов), коммиссуральных нейронов и релейных (проекционных) нейронов. Они обеспечивают работу собственных и сопряженных рефлексов и генераторов ритма для локомоции. **Мотонейроны** испытывают многочисленные возбуждающие и тормозные воздействия, которые из-за конвергенции сигналов суммируются. Превышение порога возбуждения мотонейрона приводит к сокращению всех мышечных волокон моторной единицы. «Плато потенциалов» на клеточной мембране тела мотонейрона влияет на его тоническую иннервацию.

При **поперечном поражении спинного мозга** нередко нарушается работа не только непосредственно пострадавших сегментов, но и моторных и сенсорных путей. После повреждения спинной мозг может реорганизоваться, однако при этом недостаточно сильное влияние высших центров приводит к хроническому феномену расторможения.

## 7.4. Рефлекторный контроль положения тела в пространстве

### *Управление мышечным тонусом*

**!** Поддержание тела в выпрямленном положении и обеспечение других опорно-двигательных функций осуществляют регуляторные контуры, в которые вовлечен ствол мозга.

**Двигательные центры ствола мозга.** В норме тело сохраняет в гравитационном поле Земли равновесие без приложения сознательных усилий. Эта и другие опорно-двигательные функции управляются регуляторными контурами, в которые вовлечены двигательные центры ствола мозга. Двигательными центрами ствола мозга называются структуры, от которых берут начало эфферентные пути, непосредственно влияющие на двигательные рефлекторные дуги спинного мозга (и двигательные черепные нервы), а сами они включены в эфферентные пути вышестоящих двигательных центров; в стволе мозга можно разграничить четыре ядерные зоны, которые далее перечислены, начиная с наиболее каудальной и кончая наиболее ростральной (**рис. 7.9**):

- латеральные двигательные ядерные зоны ретикулярной формации (*formatio reticularis*), расположенные в продолговатом мозге (*medulla oblognata*);
- ядерная зона вестибулярного ядра (*nucleus vestibularis*), внутри которой особое значение имеет ядро Дейтерса (*nucleus vestibularis lateralis*) (клетки Дейтерса), находящееся на месте перехода продолговатого мозга в варолиев мост;
- медиальная двигательная ядерная зона ретикулярной формации, расположенная в варолиевом мосту;
- красное ядро (*nucleus ruber*), расположенное в покрышке среднего мозга на уровне четверохолмия.

**Эфференты.** Берущие начало от этих ядерных зон нисходящие пути в соответствии с их медиальным или латеральным расположением в белом веществе спинного мозга мышц можно разделить **на два класса, оказывающих противоположные воздействия** на мотонейроны флексоров и экстензоров:

- Пути, берущее начало в наиболее каудальной и наиболее ростальной ядерных зонах (рубро-

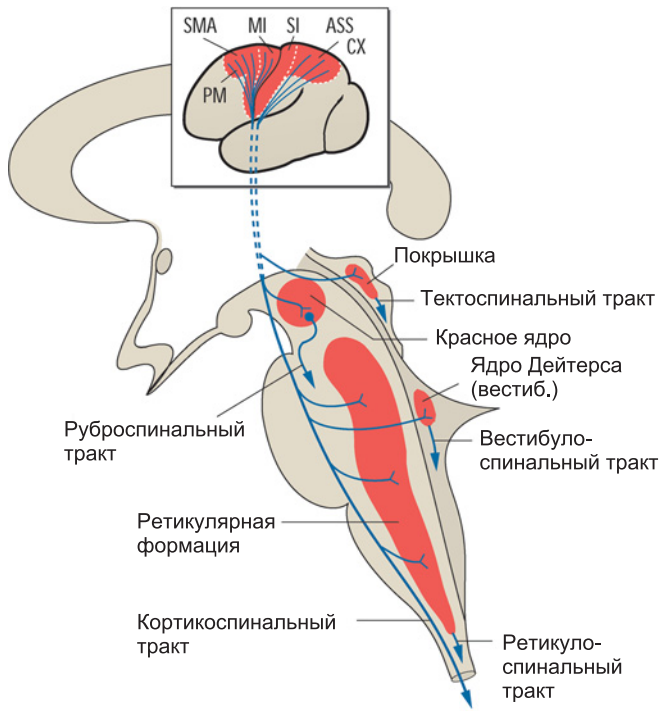



**Рис. 7.9. Схематичное изображение опорно-двигательных центров ствола мозга.** Центры находятся под влиянием кортикоспинального пути, который идет из моторной коры (MI, SMA, PM), первичной сенсомоторной (SI) и париетальной ассоциативной (ASS CX) коры. Однако к ним подходят и соматосенсорные афференты из периферии (от сенсоров мышц, кожи и суставов); предоставляемая ими информация сопоставляется с информацией от вестибулярной и визуальной систем. Если представление о положении тела, создающееся на основе информации от вестибулярных и соматосенсорных афферентов, изменяется, происходит активация вестибулоспинальных, руброспинальных и ретикулоспинальных путей и компенсаторное корректирование тонического напряжения мускулатуры конечностей и туловища

спинальный путь (*tractus rubrospinalis*), и латеральный ретикулоспинальный путь (*tractus reticulospinalis lateralis*)), проходят вместе с кортикоспинальным путем (*tractus corticospinalis*) в спинном мозге латерально, **возбуждают** (посредством единственного синапса) **α- и γ-мотонейроны флексоров** и ингибируют мотонейроны экстензоров.

- Пути, берущие начало в обеих средних ядерных зонах и проходящие медиально (вестибулоспинальный путь (*tractus vestibulospinalis*), и медиальный ретикулоспинальный путь (*tractus reticulospinalis medialis*)), напротив, **возбуждают α- и γ-мотонейроны экстензоров** и ингибируют мотонейроны флексоров. Оба класса связаны с разветвленными системами интернейронов.

**Потоки афферентных сигналов. Ствол мозга** получает потоки периферических афферентных сигналов об **общей соматомоторике**, направленных по черепным нервам. Для поддержания позы особое значение имеют сигналы от органа равновесия и от рецепторов в мышцах, связках и суставах шейной области для установления положения головы относительно грудного отдела позвоночного столба.

### *Рефлексы поддержания позы*

**!** Благодаря рефлексам поддержания позы, или статическим рефлексам, тело принимает надлежащее положение и сохраняет равновесие; поддерживать его помогают также шейные рефлексы.

**Рефлексы поддержания позы.** Важная информация о текущем положении индивида в пространстве передается через вестибулярную и визуальную системы. Кроме того, о положении головы относительно позвоночного столба поступает информация от рецепторов шейной мускулатуры (**шейные рефлексы**). Это системы, сохраняющие с помощью тонической модуляции напряжения мускулатуры конечностей стабильность положения тела и образующие рефлекс поддержания позы. На **рис. 7.10** показана симметричная нагрузка на тело скейтбордиста при постоянной скорости (А). Ускорение скейтборда вызывает рефлекторное перемещение веса в направлении ускорения вдоль силы тяжести (Б), замедление скейтборда, например из-за препятствия, вызывает рефлекторное перемещение веса в обратном направлении (В). К подобным реакциям также можно отнести **реакцию выпрямления** в виде повышения тонуса экстензоров и понижения тонуса флексоров при действии линейного ускорения, направленного вниз. За рефлекторную составляющую поддержания данного положения тела отвечают **вестибулярный орган**, нисходящие вестибулоспинальные пути и спинальные рефлексы.

Рефлексы поддержания позы называются также **статическими рефлексами**, так как именно они делают позу стоящего индивида неподвижной. Статические рефлексы осуществляются с участием ствола мозга. При разрушении высших двигательных центров они хронически затормаживаются, как показали исследования, проведенные у децеребрированных индивидов.

**Шейный рефлекс.** Рецепторы шеи регистрируют любое изменение положения головы относительно положения тела. Тонические шейные рефлексы проявляются в том, что эта информация направляется в двигательные центры ствола мозга для дальнейшего корректирования распределения тонуса мускулатуры по телу. Они используются, в частности, для обучения собаки команде «сидеть»: мы поддерживаем сидячее положение и одновременно дотрагиваемся до головы животного, чтобы уменьшить тонус скелетной мускулатуры в задних ногах и увеличить ее тонус в передних ногах. Наклонение головы вниз вызывает противоположный эффект (разд. 18.4). Шейные рефлексы действуют противоположно лабиринтным рефлексам, благодаря чему изолированные движения головы могут совершаться без возникновения нежелательной асимметрии в тонусе в мышцах конечностей.

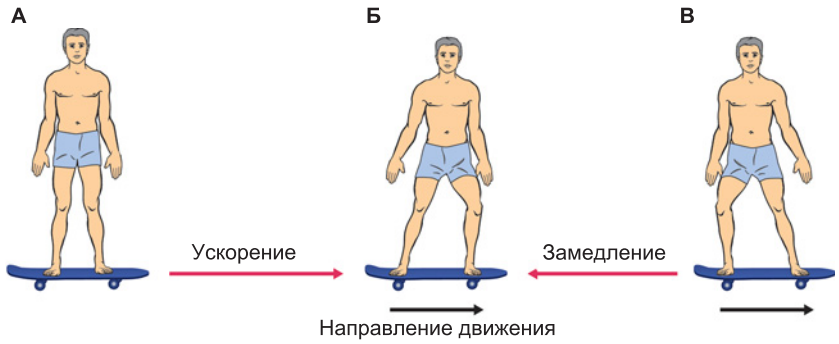



**Рис. 7.10. Рефлекторное установление положения тела при горизонтальном ускорении и торможении. А.** При постоянной скорости скейтбордист нагружает обе ноги. **Б.** При ускорении скейтборда он растягивает и нагружает по направлению движения левую ногу. **В.** При торможении — правую ногу

### *Установочные рефлексы*

**!** Потоки сенсорных сигналов от лабиринта, сенсоров шеи и глаз обусловливают срабатывание установочных рефлексов, при помощи которых тело возвращается из текущего положения в исходное.

Возвращение тела в исходное положение происходит в определенной последовательности. Сначала согласно информации, поступающей из лабиринта, голова возвращается в нормальное положение по отношению к гравитационному полю Земли. Эти рефлексы называются **лабиринтными установочными рефлексами**. Выпрямление головы, например, из положения лежа, меняет положение головы по отношению к остальному телу, что регистрируется рецепторами шеи. Дальнейшие действия происходят таким образом, чтобы следом за головой в нормальное положение возвратилось и туловище. Аналогично лабиринтным установочным рефлексам эти рефлексы называются **шейными установочными рефлексами**. Если учесть при этом наличие еще и оптических установочных рефлексов, становится очевидно, что выпрямление тела в нормальное положение может быть реализовано многими способами, и это одна из наиболее надежно обеспеченных среди всех функций, выполняемых центральной нервной системой.

Для осуществления установочных рефлексов, согласования текущей позы и целенаправленных движений важно подключение к этим задачам двигательных центров среднего мозга, прежде всего, располагающегося в покрышке красного ядра, принимающего входящие сигналы от промежуточного мозга и мозжечка и отправляющего сигналы к спинному мозгу и через центральный покрышечный пучок (см. ниже) к нижней оливе. Значение установочных рефлексов у человека снижено в виду характерной для него высшей произвольной моторной деятельности.

**Коротко**

**Рефлекторный контроль положения тела в пространстве**

К двигательным центрам ствола мозга относятся в первую очередь:
- часть ретикулярной формации (*formatio reticularis*), расположенная в продолговатом мозге (*medulla oblongata*);
- компоненты вестибулярного латерального ядра (*nucleus vestibularis lateralis*) (или ядра Дейтерса);
- часть ретикулярной формации (*formation reticularis*), расположенная в варолиевом мосту (pons);
- красное ядро (*nucleus ruber*).

Пути, берущие начало от этих ядерных зон, в целом действуют попарно:
- руброспинальный путь (*tractus rubrospinalis*) и латеральный ретикулоспинальный путь (*tractus reticulospinalis lateralis*) возбуждают флексоры и ингибируют экстензоры;
- вестибулоспинальный путь (*tractus vestibulospinalis*) и медиальный ретикулоспинальный путь (*tractus reticulospinalis medialis*) возбуждают экстензоры и ингибируют флексоры.

Регуляторные контуры, в которые вовлечен ствол мозга, обеспечивают выпрямленное положение тела, несмотря на влияние силы тяжести, и на основе статических и установочных рефлексов осуществляют двигательные процессы, координируя работу мускулатуры всего тела для выполнения данной задачи. Конкретная роль **статических, шейных** и **установочных рефлексов** при этом различается.

## 7.5. Оптимизация поддержания позы и целенаправленных движений мозжечком

### *Обзор функций структур мозжечка*

**!** Мозжечок состоит из трех функционально различных структур: вестибулоцеребеллума, спиноцеребеллума и церебро- или понтоцеребеллума. Вестибулоцеребеллум управляет движениями глаз, а также поддержанием позы и положения тела. Спиноцеребеллум координирует целенаправленную моторику и поддержание позы. Понтоцеребеллум создает двигательные программы для быстрых целенаправленных движений.

Функционально наиболее значимым представляется деление мозжечка на следующие области:
- вестибулоцеребеллум;
- спиноцеребеллум;
- понтоцеребеллум (называемый также церебро-церебеллумом, см. ниже).

По сути, это напоминает разделение мозжечка на:
- медиальную продольную зону;
- промежуточные продольные зоны;
- латеральные продольные зоны полушарий

и в значительной степени согласуется с филогенетическим подразделением на:
- архицеребеллум (древний мозжечок);
- палеоцеребеллум (старый мозжечок);
- неоцеребеллум (новый мозжечок) (**рис. 7.11**).

**Вестибулоцеребеллум.** Медиальная часть коры мозжечка (червь) и клочково-узелковая доля получают вестибулярную, зрительную и соматосенсорную афферентацию. Информация о положении головы в пространстве и о возможных линейных и угловых ускорениях приходит из органа равновесия. Дополнительно о положении в пространстве

информирует поверхностная и глубокая чувствительность.

Червь и клочково-узелковая доля проецируют к вестибулярным ядрам ствола мозга и к ядру шатра (*nucleus fastigii*) в белом веществе мозжечка (**рис. 7.12**). Аксоны ядра шатра протягиваются к мостовым и медуллярным двигательным ядрам ретикулярной формации. Таким образом, вестибулоцеребеллум имеет прямой доступ к центрам поддержания позы в стволе мозга и их нисходящим путям, которые действуют на спинной мозг и, в частности, регулируют глубокие позные мышцы туловища при стоянии и ходьбе. Вестибулоцеребеллум контролирует положение, тонус, позу и равновесие тела. Кроме того, он связан с вестибулярными и двигательными ядрами ретикулярной формации через продольный медиальный пучок (*fasciculus longitudinalis medialis*) и опосредует вестибулоокулярный рефлекс. Вестибулоцеребеллум вызывает компенсаторные движения глаз, которые стабилизируют поле зрения при движениях головы и тела. Глаза двигаются в направлении, противоположном движениям головы. Основой для вестибулоокулярного рефлекса служит система из трех нейронов (рецепторы полукружных каналов, вестибулярные ядра, ядра глазных мышц). Мозжечок оптимизирует и регулирует этот рефлекс.

Вестибулярные ядра представляют собой эквиваленты глубоких ядер мозжечка для вестибулоцеребеллума. Ядро шатра (*nucleus fastigii*) является глубоким ядром мозжечка только для области червя в вестибулоцеребеллуме, которая многими авторами часто описывается как проксимальный спиноцеребеллум.

Для спокойной позы стоя с параллельно расположенными ногами вестибулоцеребеллум задействует вестибулярные, зрительные и соматосенсорные афференты (в частности, поверхностную и глубокую чувствительность стоп ног). Если ре-

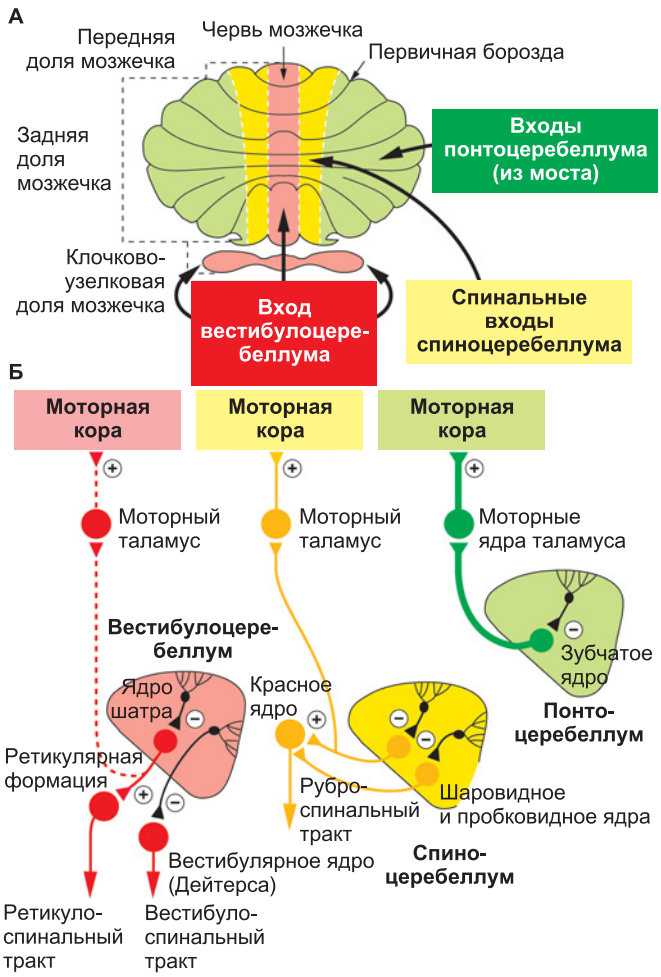



**Рис. 7.11. Функциональные части мозжечка.** Функционально мозжечок можно подразделить на основе его афферентных входов (А) и его эфферентных выходов (Б) на три части: вестибулоцеребеллум, спиноцеребеллум и понтоцеребеллум (полушария). Основные задачи этих трех компартментов описаны в тексте. Все выходы из коры мозжечка образованы клетками Пуркинье, которые тормозят мозжечковые ядра (с ГАМК в качестве медиатора). Вестибулярное ядро (Дейтерса) расположено вне мозжечка, но функционально его можно рассматривать как мозжечковое ядро. Цветные стрелки указывают направление проекций связей. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

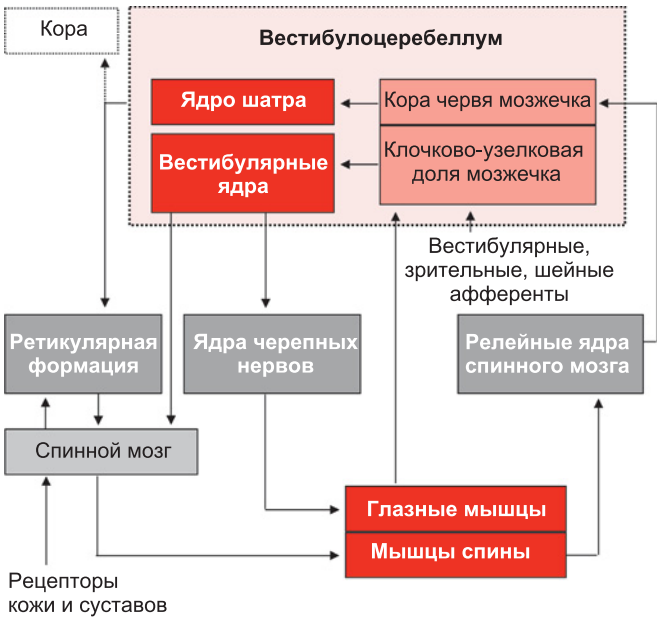



**Рис. 7.12. Вестибулоцеребеллум, червь и клочково-узелковая доля мозжечка (орган равновесия и зрения).** Червь обрабатывает входы со спинальной периферии (мышечные веретена, рецепторы суставов и кожи) и проецирует информацию через ядро шатра в ретикулярную формацию; через спинной мозг и спинальную мускулатуру замыкается управляющий контур. Клочково-узелковая доля мозжечка обрабатывает супраспинальные афференты (вестибулярный, зрительный, шейный) и проецирует информацию через вестибулярные ядра в ядра черепных нервов и мышцу. Стрелки указывают направление проекций связей

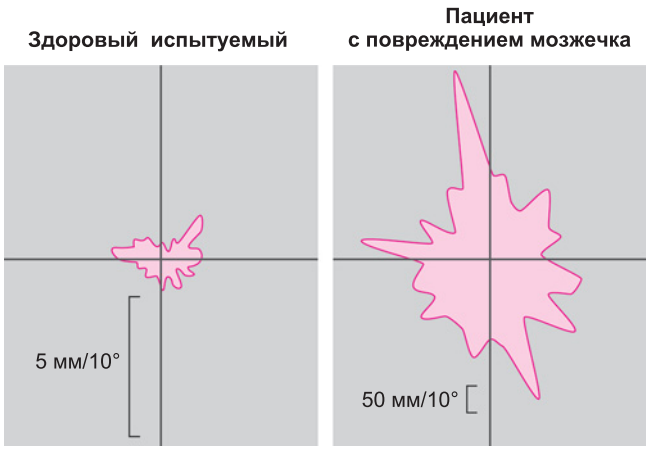



**Рис. 7.13. Измерение стабильности при вертикальном положении (стабилограмма).** Проекция центра тяжести тела на поверхность регистрируется в течение определенного периода времени. Контур ограничивает площадь максимальных колебаний в различных направлениях. В то время как колебания у нормального испытуемого малы, но измеримы, колебания у пациента с повреждением мозжечка увеличиваются в сотни раз (обратите внимание на различный масштаб шкал)

гистрировать проекцию центра тяжести на пол (с помощью измерительной платформы), то у здорового человека наблюдаются небольшие флуктуации положения центра тяжести. Наблюдаемые колебания (**рис. 7.13**) усиливаются при повреждениях вестибулоцеребеллума или его эфферентных путей. Повреждение отдельного афферента, например поверхностной чувствительности, может быть скомпенсировано другими сенсорными модальностями. Если же отключается второй афферентный канал, например зрительная информация о положении в пространстве из-за потери зрения или при перемещении в темноте, то наблюдается дефицит контроля положения тела. Чтобы выявить нарушения, которые в повседневной жизни компенсируются за счет более широкого использования визуальной информации, при клиническом обследовании сравнивают контроль положения тела с открытыми и закрытыми глазами (тест Ромберга).

Внешние вмешательства, влияющие на равновесие, корректируются сложными контурами управления, включая вестибулоцеребеллум. При произвольных движениях, например при поднятии руки, смещение центра тяжести приводит к дестабилизации, которую нужно компенсировать. В этом случае компенсация осуществляется проактивно, т. е. происходит стабилизирующая адаптация тонуса мышц, которая легко обнаруживается электромиографически в мышцах ног и туловища и проявляется одновременно или даже перед движением руки.

**Спиноцеребеллум.** Промежуточная часть непосредственно через спинной мозг получает информацию о положении и состоянии окончаний мышечных веретен, суставных рецепторов и сухожильных органов Гольджи (передний и задний спиноцеребеллярные тракты), а также афферентацию из моторной коры через коллатерали кортикоспинального тракта (**рис. 7.14**).

Промежуточная часть проецирует к шаровидному и пробковидному ядрам (*nuclei globosus et emboliformis*) (или к интерпозитарному ядру (*nucleus interpositus*) у млекопитающих), расположенным в белом веществе мозжечка; их аксоны тянутся к красному ядру (*nucleus ruber*) в среднем мозге. Через красное ядро спиноцеребеллум связан с нижней оливой, лежащей в продолговатом мозге (*medulla oblongata*), которая также получает афференты от ретикулярной формации, базальных ганглиев и кортикооливарного тракта, проходящего вместе с кортикоспинальным путем.

Предварительная информация о намерении совершить произвольное движение через коллатерали кортикоспинального тракта (эфферентный след) и обратная связь, например внешнее нарушение соматосенсорики (афферентный след), позволяют промежуточной области:

- координировать поддержание позы с целенаправленными движениями, например для своевременного изменения равновесия;
- вносить корректировки курса, которые осуществляются как через красное ядро, так и напрямую через обратную связь к моторной коре. Такие корректировки прежде всего необходимы для тех движений, которые недостаточно хорошо изучены или сравнительно редко используются.

Известный факт, что нельзя самостоятельно пощекотать себя, по всей видимости, имеет отношение к корректировке афферентации и эфферентации. Ожидание щекочущего движения приводит к тому, что мозжечок, очевидно, вычитает ожидание и эффект, чем препятствует возникновению ощущений, вызванных неожиданной щекоткой.

**Понтоцеребеллум.** Полушария мозжечка получают через мост прежде всего сигналы из ассоциативной коры и, в частности, из премоторных центров лобной доли (**рис. 7.15**). Эти возникающие в премоторной и дополнительной моторной коре достаточно грубые планы движений через мост передаются в полушария мозжечка, где они развиваются, дорабатываются, модулируются, корректируются и сравниваются с полученными из предыдущего опыта внутренними моделями. При координации произвольной активности также помогает следующая информация из нижней оливы ствола мозга:

- проходящие в данный момент к мускулатуре импульсы из моторной коры;
- импульсы, посылаемые из спиноцеребеллума через красное ядро к оливе.

Оба потока информации проходят по оливоцеребеллярному тракту, тогда как спиноцеребеллум представляет своего рода обратную связь для моз-

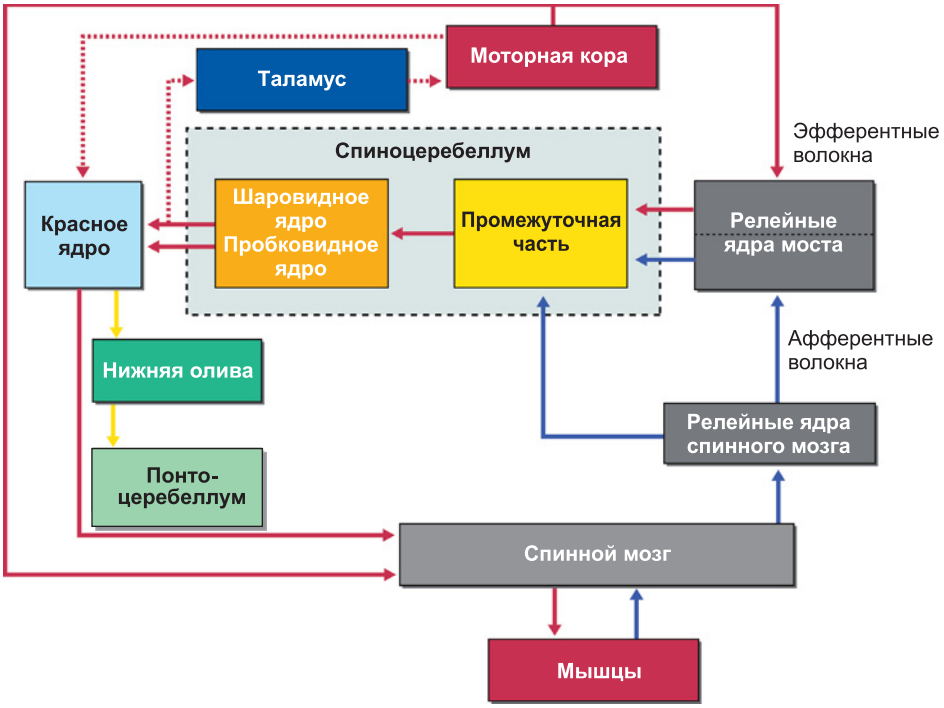



**Рис. 7.14. Спиноцеребеллум.** Промежуточная часть получает афферентные входы с периферии и, в частности, от мышечных веретен и проецирует информацию через шаровидное и пробковидное ядра в расположенное в среднем мозге красное ядро. Контур завершается через руброспинальный путь. Далее от красного ядра пути идут к нижней оливе и дальше к полушариям мозжечка. Таким образом, спиноцеребеллум связан с понтоцеребеллумом через внемозжечковые структуры. Цветные стрелки указывают направление проекций связей

жечка в целом. Полушария, в отличие от вестибулоцеребеллума и спиноцеребеллума, не получают афферентации с периферии!

**Цели и задачи эфферентов, исходящих из коры мозжечка.** Результаты расчетов, произведенных в полушариях мозжечка, покидают мозжечок через зубчатое ядро (*nucleus dentatus*) и доставляются в двигательные ядра таламуса, в основном к вентролатеральному ядру (рис. 7.11). Там они направляются дальше к моторной коре больших полушарий. Моторные сигналы передаются через кортикоспинальный путь и преимущественно управляют движениями конечностей. Показанные на рис. 7.15 связи понтоцеребеллума в основном используются для программирования и точной настройки настолько быстрых целенаправленных движений, что управление посредством соматосенсорной обратной связи невозможно из-за временны́х ограничений.

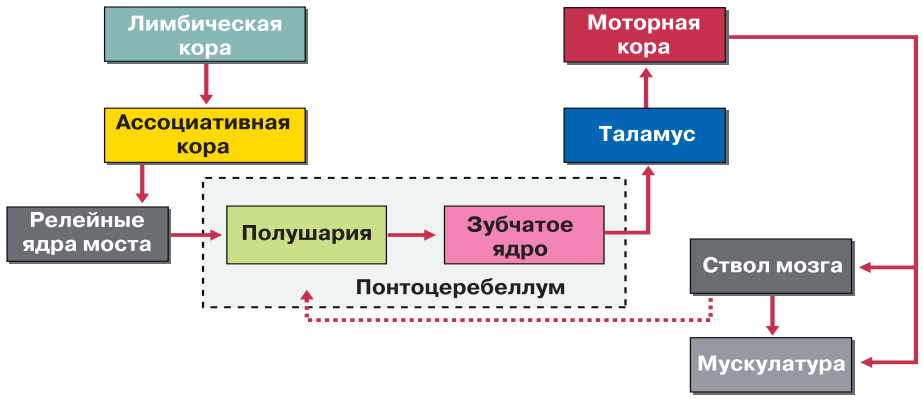



**Рис. 7.15. Понтоцеребеллум.** Полушария мозжечка получают через мостовые релейные ядра входы из лимбической и ассоциативной коры. Они передают через зубчатое ядро моторные программы в двигательный таламус и далее в моторную кору. Последняя проецирует информацию через кортикоспинальный тракт к мотонейронам, отчасти напрямую и отчасти через ствол мозга. Связи между полушариями мозжечка и стволом мозга выражены слабо. Цветные стрелки указывают направление проекций связи

Это означает, что хорошо выученные автоматизированные двигательные программы (для которых больше не требуется обдумывание) накапливаются и хранятся в мозжечке. Примерами этого служат координация лицевых мышц при разговоре и движение пальцами при игре на музыкальных инструментах, а также координация всех частей тела во многих видах спорта. Таким образом, полушария мозжечка играют ключевую роль при имплицитном обучении и для процедурной памяти.

**Функциональная ассиметрия правой и левой сторон мозжечка.** У большинства людей левое полушарие мозжечка (связанное с правым полушарием головного мозга) играет важную роль в визуально-пространственном мышлении, а правое полушарие (связанное с левым полушарием головного мозга, доминирующим во время речи) важно для осуществления речевой функции. В связи с этим дислексия часто коррелирует с нарушением активности в правом полушарии мозжечка. В отличие от речи, для которой требуется координация речевой мускулатуры, здесь говорится о такой высшей речеобразовательной функции, как, например, подбор слов. Таким образом, мозжечок обретает в том числе и когнитивные функции.

**Особое положение понтоцеребеллума.** Из-за доминирующих притоков информации из коры больших полушарий понтоцеребеллум также называют цереброцеребеллумом. Причина этого становится понятной, если вспомнить, что значительное увеличение коры головного мозга в эволюции человека привело к увеличению числа нейронов моста (23 млн), полушарий мозжечка и зубчатого ядра. Парно расположенное зубчатое ядро превратилось у приматов в самое большое ядро мозжечка.

## 7.5. *Повреждения мозжечка, его афферентных и эфферентных путей*

Функции мозжечка позволяют предполагать, что повреждения или дисфункции мозжечка или связанных с ним систем проводящих путей прежде всего выражаются в нарушениях мышечной координации при движении (атаксия) и мышечного тонуса (мышечная гипер- или гипотония). В зависимости от локализации и размера поврежденной области может встречаться целый ряд характерных признаков, а именно:

- **вестибулоцеребеллум**: головокружение, нарушение равновесия, атаксия в положении стоя, дизартрия («каша во рту»), саккадическое движение взгляда, растормаживание вестибулоокулярного рефлекса, нистагм глаза;
- **спиноцеребеллум**: атаксия при движении;
- **понтоцеребеллум**: дисметрия, положительный феномен отдачи (запоздалое торможение антагонистами), асинергия, мышечная гипотония, интенционный тремор (т. е. вызванный движением), дисдиадохокинез, дизартрия (скандирующая), трудности при классическом условном обучении.

При нарушениях мозжечка типично возникновение триады Шарко:

- **диплопия** (раздвоение изображения),
- **атаксия** (нарушение равновесия или координации);
- **дизартрия** (нарушение речи, «каша во рту» и т. д.), часто связанная с **дисдиадохокинезом** (неспособностью выполнять быстрые последовательные движения, такие как при игре на фортепиано).

Триада Шарко обнаруживается при алкогольной интоксикации, а также при рассеянном склерозе, причем отдельные симптомы этих заболеваний значительно различаются. Так, дизартрия проявляется при алкогольной интоксикации как неартикулируемая или меняющая громкость речь, что является признаком нарушения вестибулоцеребеллума, в то время как для пациентов, страдающих рассеянным склерозом, нередко характерна скандирующая речь (очаг демиелинизации расположен в эфференте от зубчатого ядра к таламусу).

### Коротко

**Функция структур мозжечка**

Мозжечок участвует как в поддержании положения тела, так и в осуществлении произвольных движений. Функционально его можно подразделить на:

- вестибулоцеребеллум, который управляет движениями глаз через вестибулярные ядра и контролирует положение тела через вестибулоспинальные пути (поддержание позы);
- спиноцеребеллум, который контролирует и корректирует выполнение движений (устранение разницы между эфферентной и афферентной копиями);
- понтоцеребеллум, принимающий участие в планировании и программировании баллистических целенаправленных движений и быстрой тонкой моторике через кортико-церебелло-таламо-кортикальные шлейфы.

Клинически важны выпадения функций, которые могут возникать из-за повреждений различных структур мозжечка. В первую очередь это атаксии, нистагмы, дисметрии и интенционный тремор.

### *Связи коры мозжечка*

! Для всего мозжечка тонкая структура и схема связей организованы одинаково.

**Цитоархитектоника коры мозжечка.** Схематично представленная на **рис. 7.16** кора мозжечка однородна во всех отделах.

- Расположенный снаружи молекулярный слой содержит звездчатые и корзинчатые клетки

и плотную сеть параллельных волокон и дендритов клеток Пуркинье и Гольджи.
- Слой клеток Пуркинье расположен посередине и содержит клеточные тела крупных клеток Пуркинье.
- Расположенный внутри зернистый слой содержит плотно упакованные мелкие зернистые клетки, а также клеточные тела и аксоны клеток Гольджи.

Различают два вида афферентных волокон (клеточные тела которых расположены в других областях мозга), идущих к клеткам коры:
- моховидные волокна;
- лазающие волокна.

Оба типа афферентных волокон и зернистые клетки являются возбуждающими и глутаматергическими. Все прочие клетки коры мозжечка (клетки Пуркинье, клетки Гольджи, корзинчатые и звездчатые клетки) являются тормозными и ГАМКергическими.

**Клетки Пуркинье.** Эти самые крупные клетки коры имеют огромное широко разветвленное дендритное древо в молекулярном слое. Они представляют собой единственные эфферентные клетки коры, т. е. именно их аксоны выходят из коры к расположенным глубже ядрам мозжечка.

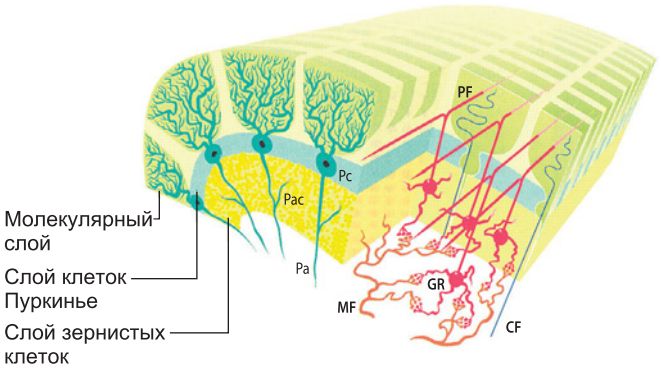



**Рис. 7.16. Нейронная организация коры мозжечка.** Срез через молекулярный слой, слой клеток Пуркинье и слой зернистых клеток. Поверхности хорошо заметных дендритов клеток Пуркинье расположены поперек среза. Клетка Пуркинье (Pc) посылает аксон (Pa) в белое вещество мозжечка и образует ретроградные коллатерали (Pac). Клетки Пуркинье расположены как поперек среза, так и вдоль него на равном расстоянии. Зернистые клетки (GR) образуют синаптический контакт с восходящими моховидными волокнами (MF). GR-аксоны имеют Т-образную форму, проходят вдоль среза как параллельные волокна (PF) и образуют многочисленные синаптические контакты с дендритами Pc. Восходящие лазающие волокна (CF) также обвиваются вокруг дендритов клеток Пуркинье и возбуждают их. Включение тормозных интернейронов между PF и зернистыми клетками (клетками Гольджи), а также между PF и дендритами Пуркинье, расположенными вдоль среза (звездчатые и корзинчатые клетки), показано на рис. 7.17

**Зернистые клетки.** Аксоны этих многочисленных клеток маленьких размеров выходят из молекулярного слоя, там разделяются и в виде параллельных волокон тянутся вдоль извилин мозжечка через дендритные древа клеток Пуркинье. Число зернистых клеток поражает: они составляют 99% нейронов коры мозжечка, к тому же сам мозжечок (и прежде всего слой зернистых клеток) составляет 50% всех нервных клеток организма — даже больше, чем большие полушария.

**Система моховидных и параллельных волокон и система лазающих волокон.** Моховидные и лазающие волокна тянутся к коре мозжечка, от них отходят коллатерали к ядрам мозжечка и возбуждают последние (рис. 7.16 и 7.17). Каждое моховидное волокно сильно ветвится и возбуждает многочисленные зернистые клетки. Лазающие волокна идут вверх, обвиваются вокруг дендритов клеток Пуркинье, как вьющееся растение, и возбуждают их. Возбуждение зернистых клеток передается через параллельные волокна молекулярного слоя многочисленным клеткам Пуркинье, а также звездчатым клеткам, корзинчатым клеткам и клеткам Гольджи.

**Звездчатые и корзинчатые клетки** действуют тормозно на клетки Пуркинье, клетки Гольджи и зернистые клетки. Из-за обратного и латерального торможения эти интернейроны контрастируют картину возбуждения клеток

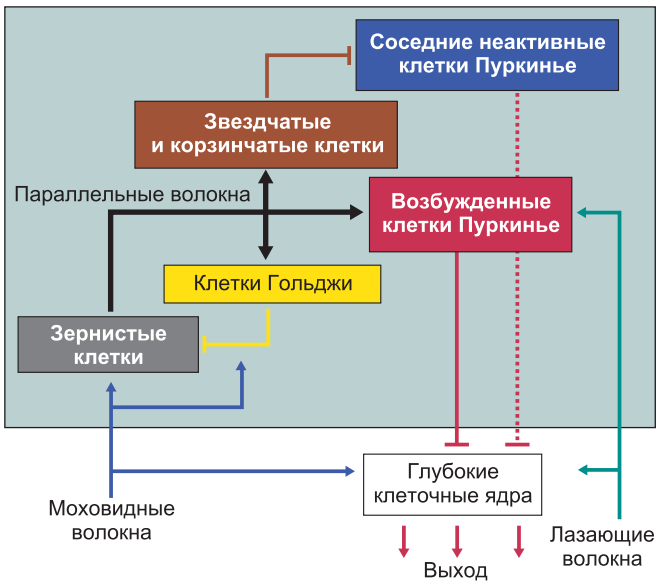



**Рис. 7.17. Связи мозжечка.** Моховидные и лазающие волокна образуют входы в кору мозжечка. Аксоны клеток Пуркинье — единственные выходы из коры мозжечка; эти аксоны тормозят залегающие глубже клеточные ядра мозжечка, которые образуют мозжечковые эфференты. Схема объясняет контрастное усиление активности соседних клеток Пуркинье. Области, закрашенные серым, обозначают кору мозжечка. Стрелками показаны возбуждающие воздействия, поперечными линиями — тормозные

Пуркинье, т. е. популяция возбужденных клеток Пуркинье окружается неактивными клетками (рис. 7.17). Как единственные эфференты, исходящие из коры, клетки Пуркинье тормозят ядра мозжечка. Возбуждение ядер требует устранения их торможения клетками Пуркинье. Эфференты заторможенных ядер мозжечка возбуждающе действуют на ядра ствола мозга и моторный таламус (рис. 7.12, 7.14 и 7.15).

**Активация коры мозжечка моховидными волокнами.** Сенсорные события, например тактильное раздражение, которые передаются через исходящие из спинного мозга моховидные волокна, возбуждают ипсилатеральные популяции клеток Пуркинье. Они имеют форму полосок длиной около 3 мм, ориентированных продольно к листкам коры мозжечка. Их протяженность соответствует пучку возбужденных параллельных волокон. Латеральное торможение слабо возбужденных клеток Пуркинье приводит к формированию контрастной полосы возбужденных клеток, что соответствует афферентной копии. Аналогичным образом могут формироваться распределенные множественные паттерны возбуждения в результате активации моховидных волокон, идущих из ядер моста и передающих информацию от корковых структур. Необходимо представлять, что эфферентная и афферентная копии проявляются во множестве таких небольших возбужденных полосок, флуктуирующих во временном и пространственном измерениях.

**Активация коры мозжечка лазающими волокнами.** Расположенные в нижней оливе клеточные тела лазающих волокон тоже находятся под влиянием периферических процессов и, следовательно, активируются «выводом» моторных команд. Каждое лазающее волокно иннервирует до 15 клеток Пуркинье (дивергенция). При этом каждая клетка Пуркинье связана только с одним лазающим волокном. Тем не менее возможно пластическое моделирование чувствительности клеток Пуркинье (самых эффективных синапсов нервной системы).

**Гетеросинаптическое облегчение системы моховидных волокон системой лазающих волокон.** В основе этих связей мозжечка лежит гипотеза динамического отбора. Согласно гипотезе, в клетках Пуркинье за счет кратковременной активации лазающих волокон формируется долговременная передача от параллельных волокон к клеткам Пуркинье (для последовательностей движений). Такой процесс называется гетеросинаптическим облегчением (разд. 5.6). Через соматотопически организованные проекции клеток Пуркинье отбираются специфические ядерные области внутри мозжечка, т. е. происходит двигательная интеграция. Термин «соматотопически» означает, что наше тело «отображается» в отдельных областях мозга.

## *Моторное обучение в мозжечке*

**!** Мозжечок принимает участие и в долгосрочных моторных адаптациях, и в моторном обучении.

Следующие два наблюдения показывают, что мозжечок принимает участие как в долгосрочных адаптациях, так и в моторном обучении.

**Пример моторной адаптации.** Если зрение нарушается из-за установки отражающих призм, то контролируемые зрительно движения выполняются неправильно. Визуальная информация больше не согласуется с соматосенсорной и вестибулярной обратной связью. Удивительно, однако испытуемый может адаптироваться к новой ситуации, и через несколько дней движения снова будут совершаться правильно. Это, по-видимому, происходит адаптивным путем благодаря новой «калибровке» афферентных сигналов. В эксперименте можно продемонстрировать, что передача в вестибулоокулярном рефлексе значительно меняется. Тем не менее эта долгосрочная адаптация вестибулоокулярного рефлекса происходит только при неповрежденном мозжечке.

**Моторное обучение.** Классическое обусловливание мигательного рефлекса служит моделью моторного обучения. У кролика этот рефлекс может быть обусловлен одновременным предъявлением тактильного стимула вместе со звуковым сигналом. Через сравнительно небольшое время смыкание век может быть вызвано только звуковым сигналом (парадигма классического обусловливания Павлова; разд. 10.1). Было показано, что для формирования и для поддержания условного рефлекса необходимы описанные структуры мозжечка и нижняя олива, исходное ядро лазающих волокон.

### Коротко

**Связи и функционирование коры мозжечка**

Два основных входа в кору мозжечка образованы системой моховидных и параллельных волокон, а также системой лазающих волокон.

- Нейроны системы моховидных волокон демонстрируют сильную дивергенцию. Активация пучка параллельных волокон моховидными волокнами дает в результате небольшие полосы возбуждения, расположенные продольно по отношению к листкам мозжечка. Тормозные интернейроны формируют посредством контрастирования четко ограниченный очаг возбуждения в слое клеток Пуркинье.
- Возбуждение в лазающем волокне передается нескольким клеткам Пуркинье. Однако каждая клетка Пуркинье связана только с одним лазающим волокном. Тем не менее существует пластическое моделирование чувствительности клеток Пуркинье (самые эффективные синапсы нервной системы).

Клетки Пуркинье являются единственными нейронами, выходящими из коры мозжечка. Клетки Пуркинье проецируют обработанную в коре мозжечка информацию как тормозной сигнал через медиатор ГАМК к ядрам мозжечка.
В ядрах мозжечка происходит интеграция различных информационных входов. Эфференты ядер мозжечка возбуждают ядра ствола мозга.

## 7.6. Оптимизация целенаправленных движений базальными ганглиями

### *Обзор структуры и функциональных схем*

**!** Базальные ганглии связаны с моторной корой и передают ей двигательные программы.

**Компоненты базальных ганглиев.** Под понятием «базальные ганглии» подразумевают следующие подкорковые ядерные области:

- полосатое тело или стриатум (скорлупа и хвостатое ядро);
- бледный шар (называемый также *globus pallidus*, с внешней и внутренней частью);
- черная субстанция (компактная и ретикулярная часть);
- субталамическое ядро;
- прилежащее ядро (*nucleus accumbens*), которое вместе с частями обонятельного бугорка (*tuberculum olfactorius*) называют вентральным стриатумом.

**Интеграция базальных ганглиев в функциональные схемы.** Базальные ганглии образуют, аналогично понтоцеребеллуму, вместе с таламусом и корой важную функциональную схему (**рис. 7.18**). В этом функциональном контуре ассоциативная и моторная кора связывают базальные ганглии с подготовкой моторных программ и инициированием движения. Разработанные в базальных ганглиях программы передаются в двигательный таламус отдельно от программ понтоцеребеллума. Из таламуса информация снова достигает коры больших полушарий, прежде всего вторичной моторной коры (разд. 7.7). Эти программы в конечном итоге помогают моторной коре при осуществлении движений.

Описанная функциональная схема может быть подразделена на три подфункции в соответствии с конкретными задачами:

**Функциональная схема для движений туловища, головы и конечностей.** Эта функция наиболее хорошо изучена из всех компонентов базальных ганглиев, поскольку играет значительную роль в патофизиологии моторики. Нарушения в данном контуре вызывают, в зависимости от того, какая ядерная область дегенерирует, типичные двигательные нарушения, например гипертонически-гипокинетическое при болезни Паркинсона или хореатическое при болезни Гентингтона. Контур берет начало в премоторных, моторных и соматосенсорных областях коры. Первой станцией переключения в базальных ганглиях является прилежащее ядро, которое получает входы от обонятельных и других афферентов, и прежде всего стриатум, состоящий из хвостатого ядра и скорлупы, взаимодействующих, в свою очередь, с компактной частью черной субстанции (рис. 7.18 и **7.19**). Передача организо-

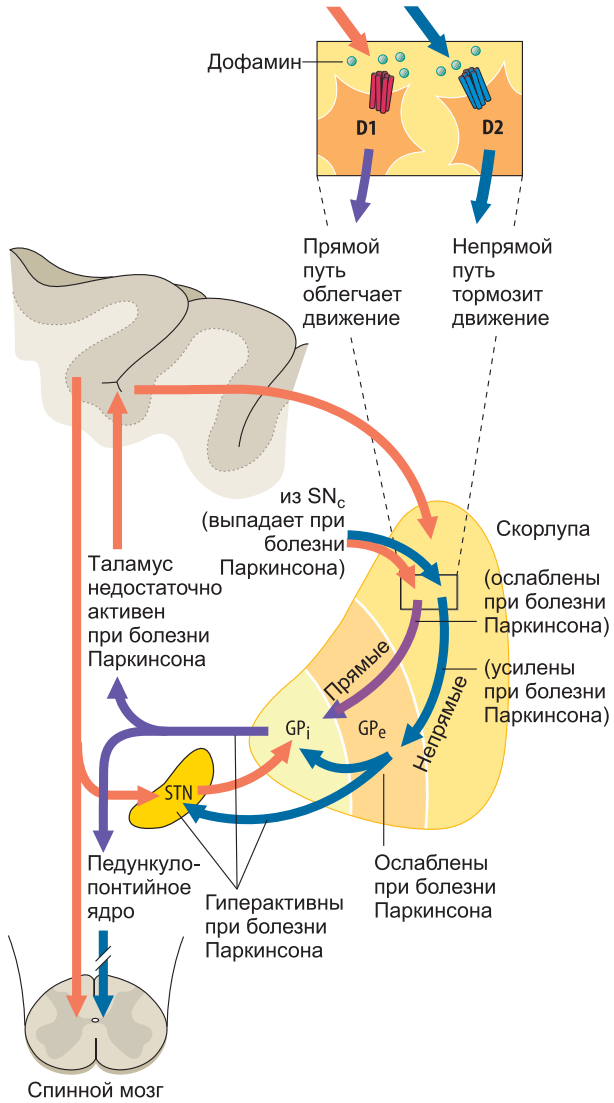



**Рис. 7.18. Прямые и непрямые связи системы кора — базальные ганглии — таламус.** Показана функциональная схема, важная для моторики тела. Прямой путь начинается от D1-нейронов, непрямой — от D2-нейронов. Компактная часть черной субстанции ($SN_c$) и внутренняя часть бледного шара ($GP_i$) — важные компоненты этой схемы. Тормозные связи помечены *синим*, возбуждающие — *красным*; наружная часть бледного шара (GPe) и субталамическое ядро (STN) — части непрямого пути. Прерывистая линия означает перекрест пути, начинающегося от $GP_i$. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

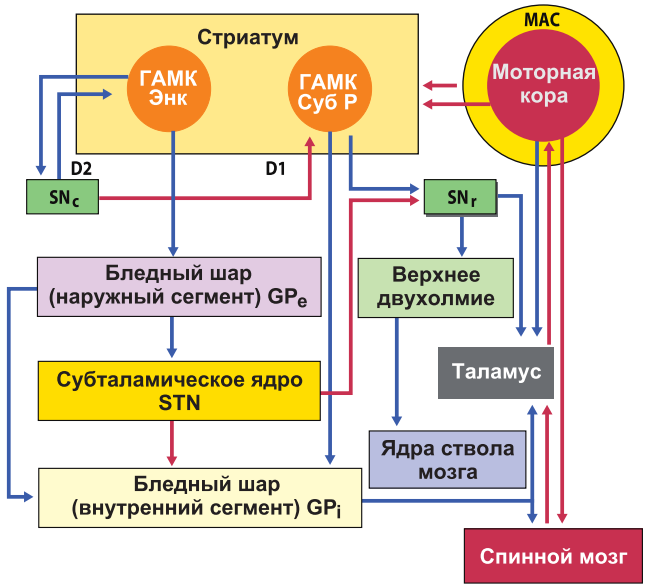



**Рис. 7.19. Функциональные схемы для моторики тела и моторики взгляда.** Стриатум получает множество афферентов, которые в основном исходят из ассоциативной и моторной коры. Функциональная схема для моторики тела использует внутреннюю часть бледного шара ($GP_i$) в качестве исходного ядра базальных ганглиев (рис. 7.18). Функциональная схема для моторики взгляда, напротив, использует в качестве исходного ядра ретикулярную часть ($GP_i$) черного вещества, которая не противопоставлена $GP_i$ на схематичном изображении, а показана для лучшего пространственного представления на том же уровне, что и компактная часть ($SN_c$). Оба исходных ядра посылают восходящие пути к двигательному таламусу и далее к моторной коре, а также нисходящие пути к ядрам среднего мозга и ствола мозга. D1, D2 — рецепторы дофамина; Энк — энкефалин; Суб Р — субстанция Р; *красные стрелки* — возбуждающая передача посредством глутамата; *синие стрелки* — тормозная передача посредством ГАМК

вана соматотопически, т. е. сигналы от корковых представительств, например руки, конвергируют на популяции нейронов, образующей ростракаудально ориентированную колонку в скорлупе.

Активность нейронов такой относящейся к руке колонки наблюдается исключительно при движениях руки. Нейронная активность других колонкообразных компартментов в стриатуме также коррелирует с движениями, например головы или ноги. Активность передается по двум каналам (прямо или косвенно) к внутренней части бледного шара, являющегося исходным ядром этого контура и отправляющего эфференты в двигательный таламус; контур завершается в моторных областях коры. В то же время бледный шар (внутренняя часть) влияет на спинальную моторику через прямой нисходящий путь.

**Функциональная схема для движений глаз.** Этот функциональный контур берет свое начало в лобном и теменном глазодвигательных полях коры и идет к глазодвигательной части хвостатого ядра. В схеме преимущественно задействована черная субстанция, а именно ее ретикулярная часть (рис. 7.19). Это исходное ядро соответствует внутренней части бледного шара в первой схеме. Эфференты ретикулярной части идут к двигательному таламусу, который передает информацию в лобное глазодвигательное поле коры и в моторную кору, где завершается функциональный контур. Кроме того, из ретикулярной части нейроны проецируют к верхнему двухолмию и далее к ядрам глазных мышц. Таким образом, базальные ганглии несут основную функцию для спонтанных саккад.

**Функциональная схема, осуществляющая планирование действий, мотивацию и инициирование движений.** В зависимости от происхождения различают три (ассоциативные) схемы в дорсолатеральной префронтальной коре, орбитофронтальной или лимбической коре. Эти области хорошо развиты у человека и играют важную роль при долгосрочном планировании действий, мотивации и инициировании движений. Все три контура проецируют в отдельные и соматотопически организованные пути через различные части дорсального таламуса обратно в лобную кору. В частности, связь базальных ганглиев с лимбическими и префронтальными структурами, как считается, указывает на то, что базальные ганглии представляют собой зону перехода между моторикой и аффектом, а также эмоциями.

**Обратное влияние базальных ганглиев на кору.** Выход базальных ганглиев, в свою очередь, тормозит таламокортикальную нейронную цепь (рис. 7.19). Снижение активности базальных ганглиев приведет к чрезмерной активности моторной коры (отсутствие торможения в двигательном таламусе, как при болезни Гентингтона), в то время как их избыточная активность вызовет торможение функции моторной коры, как при болезни Паркинсона (см. 7.6).

### 7.6. *Болезнь Паркинсона, возникающая вследствие системной дегенерации*

Наряду с дегенерацией обонятельного мозга и двигательного ядра блуждающего нерва дегенерация нейронов компактной части черной субстанции приводит к потере дофаминергического нигрального влияния на стриатум. Два пути передачи от стриатума ко внутренней части бледного шара опосредуют проявление следующих положительных и отрицательных симптомов при дефиците дофамина:

**Отрицательные симптомы.** Повышенное торможение, оказываемое внутренней частью бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции на двигательный таламус, вызывает ослабление

произвольно инициированных движений (акинез), тогда как сенсорно-инициируемые движения, напротив, выполняются поразительно ловко, например при ловле мяча. Это ослабление движений может проявляться в форме начального торможения, медлительности (брадикинез), уменьшенной амплитуде движений (движения мелкими шажками, микрография) и/или в незавершенности движений (замороженности). Начальное торможение при речи или ходьбе может привести к громким повторениям (итерациям) или к семенящей походке на месте. Все явления можно компенсировать с помощью усиленного внимания и внешнего отбивания такта, например многократного прослушивания маршей. Если при целенаправленном движении недостает упреждающей корректировки положения тела, зачастую это приводит к потере равновесия (выпадение позных рефлексов). Спонтанная зрительная моторика ограничена.

**Положительные симптомы.** Гиперактивное субталамическое ядро вызывает усиление тонических рефлексов растяжения мышц-сгибателей через еще недостаточно изученные пути. Это вызывает характерное повышение тонуса мышц (мышечная гипертония), которые могут пассивно растягиваться только против устойчивого сопротивления (ригидность, возможно посредством феномена зубного колеса, прерывистого, ступенчато ослабевающего сопротивления). Преобладание мышц-сгибателей приводит к характерному согнутому положению, как схематично показано на рисунке сбоку. Тем не менее классический гипертонически-гипокинетический синдром Паркинсона часто связан с гиперкинезией, например тремором в покое частотой около 5–7 Гц или другими непроизвольными, в основном активированными тонически мышечными сокращениями. Тремор также является последствием гиперактивности субталамического ядра.

При лечении заболевания применяют следующие терапевтические стратегии:

**Медикаментозная.** Назначают агонисты дофамина и L-DOPA, предшественник дофамина, который может превращаться в ЦНС в дофамин. Реагирует ли пациент, страдающий болезнью Паркинсона, на дофаминергические вещества, можно проверить при внутривенном введении апоморфина, что должно привести к быстрому, однако краткосрочному улучшению.

**Электростимуляция субталамического ядра.** Непрерывная электрическая стимуляция с помощью имплантированных раздражающих электродов снижает патологически повышенное возбуждающее влияние этого ядра, что нормализует последующий тормозный выход из базальных ганглиев к таламусу и к моторной коре. Это впечатляющий пример физиологического открытия, которое привело к новой и успешной стратегии лечения.

**Синдром Паркинсона**. Существует группа заболеваний, которые сопровождают симптомы Паркинсона, однако они слабо поддаются или не поддаются вовсе терапии с использованием L-DOPA: мультисистемная атрофия, прогрессирующий супрануклеарный паралич и кортикобазальная ганглиозная дегенерация. Напротив, L-DOPA вызывает при постэнцефалитном синдроме Паркинсона значительное улучшение, что продемонстрировано в книге Оливера Сакса «Пробуждение — пора взрослого» и одноименном фильме.



## *Медиатор базальных ганглиев*

**!** Медиатором возбуждающих кортикостриальных путей служит глутамат; дальнейшая прямая передача во внутреннюю часть бледного шара и к таламусу является тормозной и опосредована ГАМК; дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции влияют на передачу.

**Торможение и растормаживание.** Кортикоспинальная передача из пирамидальных клеток коры является глутаматергической и возбуждающей (рис. 7.19). Дальнейшая передача от скорлупы к внутренней части бледного шара происходит, напротив, посредством тормозных ГАМКергических нейронов. Как и в мозжечке, эта тормозная передача связана с высоким уровнем спонтанной активности целевых нейронов во внутренней части бледного шара. Нейроны бледного шара также оказывают тормозное ГАМКергическое воздействие на двигательный таламус. Две последовательных тормозных связи (торможение торможения = растормаживание) соответствуют возбуждению таламических нейронов, которые тоже демонстрируют высокий уровень спонтанной активности. Наконец, командные сигналы передаются через таламокортикальные нейроны в моторные области коры.

**Дофаминергическая нигростриатарная система волокон.** Дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции в среднем мозге обладают очень тонкими аксонами, многочисленные ветви которых образуют обширную сеть в стриатуме. Эта система называется дофаминергической нигростриатарной системой волокон. Вдоль аксонов на световой микрофотографии можно различить похожие на нити жемчуга припухлости,

так называемые варикозные расширения, которые с помощью электронной микроскопии были идентифицированы как пресинаптические структуры. Нейроны характеризуются медленным ритмом разрядки, составляющим приблизительно 1–2 Гц и изменяющимся крайне незначительно. Фазовые залпы импульсов в основном имеют место быть при мотивационных событиях, например, если стимул ассоциируется с вознаграждением, или при внезапной неожиданной стимуляции, например при болевом раздражении. Таким образом, в стриатуме модулируется информация, поступающая из коры. Патология показывает, что нормальная функция базальных ганглиев критически зависит от этой модуляции.

Как и для большинства биогенных аминов, являющихся медиаторами, для дофамина существует целое семейство рецепторов. Физиологически и патофизиологически оказывается значимым различие результатов активации D1- или D2-рецепторов:

- активация D2-рецепторов в скорлупе уменьшает непрямую передачу от субталамического ядра ко внутренней части бледного шара;
- активация D1-рецепторов, напротив, способствует прямой передаче из скорлупы во внутреннюю часть бледного шара (рис. 7.18 и 7.19).

Разработка специфических агонистов и антагонистов D1- и D2-рецепторов открывает новые возможности для специфической терапии.

### *Функции базальных ганглиев*

**!** Базальные ганглии важны для произвольного запуска движений, выполнения медленных целенаправленных движений и неосознанных (автоматических) движений, таких как мимика и жесты.

**Произвольное инициирование движений и клиническая диагностика при его нарушении.** Разрядки нейронов в бледном шаре, полосатом теле или в дополнительной моторной коре, важнейшем источнике таламокортикальных проекций базальных ганглиев, связаны прежде всего с произвольным инициированием движений. Значение стриатонигральных дофаминергических проекций становится очевидным, когда возникают нарушения

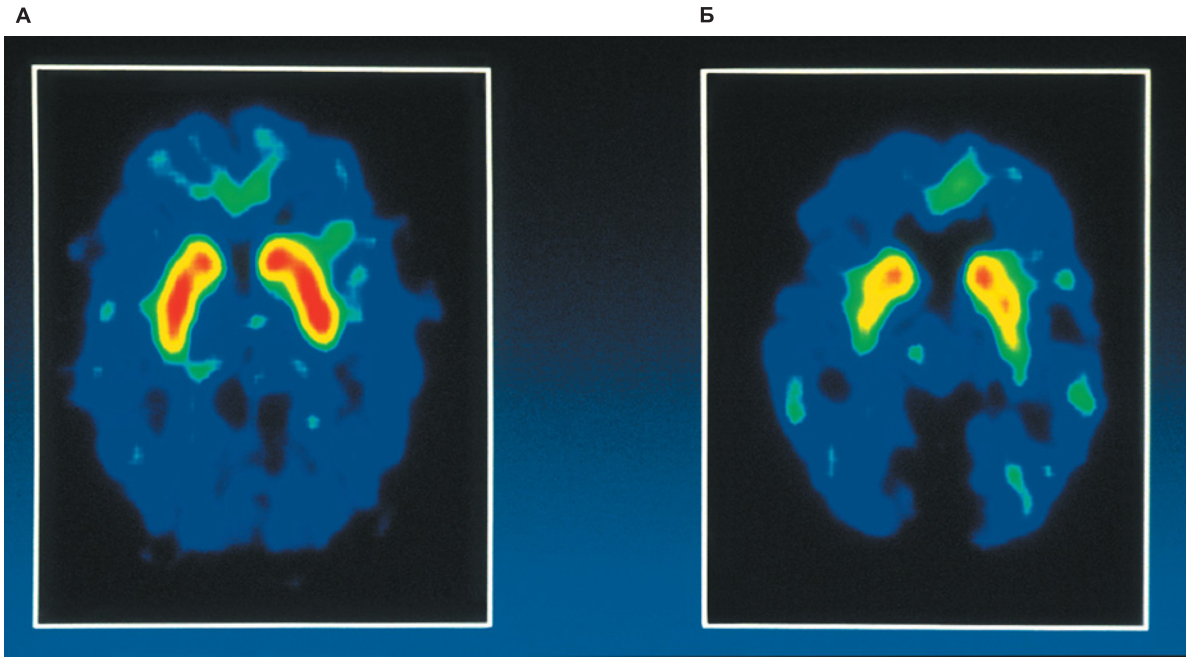



**Рис. 7.20. Функциональная визуализация базальных ганглиев.** Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) мозга здорового человека (**А**) и пациента с болезнью Паркинсона (**Б**). Горизонтальные изображения поперечного сечения соответствуют базальным ганглиям. После введения L-DOPA, помеченного радионуклидом 18F ([18F]-флюородофамин), маркер обнаруживается в полосатом теле, особенно в области скорлупы. Интенсивность кодирована цветом, причем красный означает наибольшую интенсивность, сине-фиолетовый — более низкую интенсивность. Активация у пациента с болезнью Паркинсона значительно снижена по сравнению с активацией в нормальном мозге (40%). Интенсивность активации является мерой поглощения и накопления L-DOPA (предшественник дофамина) терминалями нигростриатарных волокон. Уменьшение поглощения L-DOPA в скорлупе объясняется прогрессирующей дегенерацией нейронов в компактной части черной субстанции. Таким образом, механизм поглощения предшественника дофамина окончаниями дофаминергических волокон можно рассматривать как проверку функций нигростриатарной системы, так и функций базальных ганглиев. (С разрешения: K. L. Lenders, Швейцария.)

запуска движений (болезнь Паркинсона). Их можно оценить количественно с помощью такого метода, как функциональная позитронно-эмиссионная томография (**рис. 7.20**).

Таким образом, медиаторное нарушение можно диагностировать уже на ранних стадиях, когда дегенерация еще не может быть обнаружена при анатомической визуализации.

**Контроль медленных движений.** Базальные ганглии контролируют скорость выполнения медленных произвольных движений и особенно плавных, т. е. линейно изменяющихся движений.

**Паттерны моторного поведения и лимбическая система.** Между лимбической системой, префронтальными структурами и базальными ганглиями существуют нейронные соединения, которые опосредуют связь между эмоциональным состоянием и двигательной системой, как при аффективной моторике. Под этим подразумеваются мимика и жесты, т. е. весь язык тела.

Как правило, нарушения мимики и жестикуляции развиваются у пациентов, больных гиперкинезом, под влиянием эмоциональных стимулов. И наоборот, при первичных нарушениях эмоционального восприятия, например в отдельных случаях шизофрении, наблюдаются значительные ухудшения двигательных способностей (кататония, странное и сохраняющееся в течение нескольких часов положение тела), очень похожие на те, что встречаются у пациентов с заболеваниями базальных ганглиев.

### 7.7. *Нарушения остальных ядер базальных ганглиев*

При гипотонически-гиперкинетических двигательных нарушениях, например хорее, сопровождающей болезнь Гентингтона (симметричная дегенерация хвостатого ядра), дискинезии или дистонии, происходят изменения стриатопаллидальных связей, противоположные тем, что характерны для пациентов с болезнью Паркинсона. Из-за повышенной активности прямого стриато-паллидального пути активность внутренней части бледного шара и ретикулярной части черной субстанции снижается. Следует сниженное торможение таламуса, который оказывает мощное возбуждающее влияние на моторную кору. В результате возникает гиперактивность корковых моторных центров, что клинически выражается в возникновении непроизвольных движений.

При гемибаллизме заболевание, которое нередко возникает после одностороннего разрушения субталамического ядра в результате сосудистых повреждений и характеризуется непроизвольными центробежными движениями контралатеральной руки, это становится понятным на основе взаимосвязей.

**Коротко**

**Оптимизация целенаправленных движений базальными ганглиями**

Базальные ганглии получают информацию о состоянии возбуждения почти всей коры и в свою очередь регулируют возбуждение коры посредством избирательного торможения таламических ядер. В результате интеграции корковой и подкорковой информации снижается порог запуска действия. Базальные ганглии служат для адаптации движений в соответствии с опытом и важны для произвольного инициирования движений, контроля медленных целенаправленных движений и моделей моторного поведения (мимики, жестикуляции, языка тела). Функциональные контуры для движений тела и моторики глаз проходят через различные ядра базальных ганглиев, включая внутреннюю часть бледного шара или ретикулярную часть черной субстанции в качестве исходного ядра. Медиатором возбуждающих кортикоспинальных путей служит глутамат; дальнейшая передача в двигательный таламус является тормозной и опосредована ГАМК. Дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции значительно влияют на передачу. Повреждения базальных ганглиев приводят к двигательным нарушениям, характерным для болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, баллизма, дискинезии и дистонии.

## 7.7. Функциональная организация моторных областей коры

### *Моторные области коры*

**!** Моторная кора состоит из первичной моторной коры M1 и вторичных моторных областей (премоторной коры и дополнительной моторной области).

**Определение.** Под собирательным понятием «моторная кора» подразумевают области, расположенные перед центральной бороздой и обладающие характерной цитоархитектоникой. К ним относятся первичная моторная кора (поле 4 по Бродману) и вторичные моторные области с премоторной корой (латеральная область 6) и дополнительной моторной корой (медиальная область 6). Область Брока, важная для моторной организации речи, и лобное глазодвигательное поле тоже относятся к премоторной коре. Ростально и вентрально по отношению к дополнительной моторной коре в ростральной поясной коре (называемой также цингулярной от лат. *cingulum* — пояс) находится область 24. Эта ростральная поясная кора также относится некоторыми авторами ко вторичным моторным областям. На **рис. 7.21**A представлены компоненты моторной коры, а также другие корковые зоны, не входящие в это понятие.

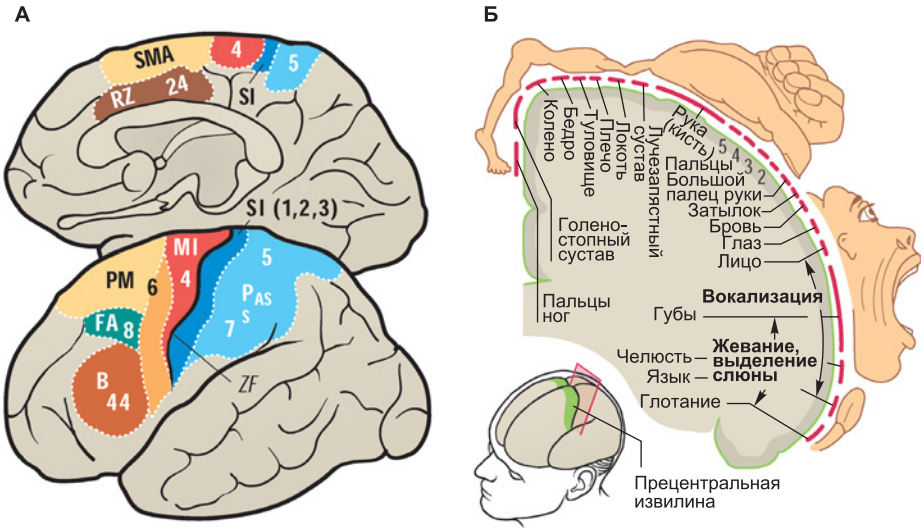



**Рис. 7.21. Сенсомоторные представительства в коре мозга человека. А.** Положение первичной моторной коры (MI, поле 4) и вторичных моторных областей: рострально от MI на латеральной поверхности — премоторная кора (PM; латеральная часть поля 6), на медиальной поверхности — дополнительная моторная зона (SMA, медиальная часть поля 6). Вентрально и рострально от SMA расположена моторная область в ростральной поясной коре (RZ, поле 24). Лобное глазодвигательное поле (FA, зона 8) является окуломоторным корковым центром, при участии которого также управляются движения головы. Вентрально в доминантном полушарии располагается центр экспрессивной речи Брока (B, область 44). Каудально от центральной борозды (ZF) находятся первичная сенсорная область (SI) и теменная ассоциативная кора (зона 5 и зона 7). В этих соматосенсорных зонах также можно вызвать моторные эффекты. **Б.** Моторный гомункулус с искаженными пропорциями в соответствии с неравномерным соматотопическим представительством в первичной моторной коре (MI). Гомункулус соответствует результатам исследования контралатеральной электрической стимуляции Пенфилда и Расмуссена в Крейтцфельдте (1983)

**Первичная моторная кора.** Область прецентральной извилины называется первичной моторной корой, поскольку здесь стимулы минимальной интенсивности вызывают реакцию контралатеральной мышцы с очень маленькой задержкой. Первичная моторная кора лежит рострально по отношению к центральной борозде и большей частью скрыта в ее передней стенке. Из-за сенсорных входов ее еще называют мотосенсорной корой. У человека прецентральная извилина характеризуется прежде всего значительной толщиной (около 3,5–4,5 мм) и гигантскими пирамидными клетками (клетки Беца, диаметром 50–100 мкм) в нижнем V слое коры (Vb, считая снаружи). Аксоны этих и других меньших по размеру пирамидных клеток в III и верхней части V слоя (Va) выходят из моторной коры в направлении внутренней капсулы, в то время как их дендриты в основном идут к поверхности коры.

Эксперименты по стимуляции продемонстрировали значительную степень соматотопии: смежные участки тела расположены друг рядом с другом на первичной моторной коре. Уменьшенное таким образом тело представляется в коре головного мозга в виде «гомункулуса», при этом область головы представлена сбоку и снизу (латерально), а нижние конечности — вверху посередине (медиально). Однако пропорции гомункулуса искажены, так как для определенных частей тела характерны очень тонкие двигательные навыки; у человека это прежде всего моторика рук и речевой аппарат. Другие части тела, напротив, характеризуются достаточно грубыми движениями (спина) или высокой долей автоматической регуляции (позные мышцы и мышцы, поддерживающие положение тела). Те или иные области коры в соответствии с этим имеют больший или меньший размер (рис. 7.21Б).

**Дополнительная моторная кора и премоторная кора.** Рострально по отношению к первичной моторной коре лежат две области, которые в совокупности называют вторичной моторной корой. К ним относятся дополнительная моторная кора в мезиальной части поля 6 и премоторная кора в ее латеральной части. В дополнительной моторной коре число кортикоспинальных нейронов велико, а пороговая интенсивность электрического стимула лишь ненамного выше, чем в первичной моторной коре, тогда как порог раздражения в премоторной коре значительно выше. В обеих областях соматотопическая организация выражена намного слабее или менее полная. Вторичные моторные области взаимно связаны с первичной моторной корой че-

рез кортикоспинальные соединения. Постцентрально моторные реакции в ответ на стимуляцию можно вызвать в соматосенсорной коре и теменных ассоциативных областях 5 и 7.

Функциональные свойства нейронов отчасти схожи, однако их вес варьирует от области к области. Четкое различие наблюдается в сенсорных свойствах нейронов дополнительной моторной области и премоторной коры: нейроны дополнительной коры особенно чувствительны к раздражению проприоцептивными стимулами, тогда как нейроны премоторной коры скорее реагируют на тактильные и визуальные раздражители. Таким образом, премоторная кора в большей степени включается в работу при выполнении сенсорно направленных движений, а дополнительная моторная кора при выполнении движений, инициированых самостоятельно. Некоторые нервные клетки премоторной коры активны как при планировании и выполнении, так и при пассивном наблюдении тех же самых движений у другого индивида (так называемые «зеркальные нейроны»).

**Функциональная численность нейронов моторной коры.** Пирамидные клетки и многие интернейроны моторной коры расположены перпендикулярно поверхности, так что гистологически можно различить нейронные колонки, достигающие диаметра 80 мкм. Многие из этих колонок образуют функциональную моторную единицу диаметром около 1 мм. Соседние пирамидные клетки внутри моторного ствола разряжаются в зависимости от характера движения, частично однонаправленно, частично в противоположных направлениях. Общим результатом такого поведения является движение соответствующего сустава, который был согнут или растянут. Таким образом, те самые корковые нейроны, которые влияют на определенную мышцу, не обнаруживаются ни в одной моторной колонке. Моторная колонка представляет собой скорее функциональную популяцию нейронов, которая воздействует на целый ряд мышц, связанных с определенным суставом. Это не столько представительство мышц, сколько представительство движения в коре: отдельные мышцы представлены не в определенной точке моторной коры, а многократно во всей коре и могут возбуждаться большими участками моторной коры (площадь, равная многим квадратным миллиметрам).

### *Афференты, идущие к моторной коре*

! Таламокортикальные пути, кортикокортикальные связи и восходящие экстраталамические системы путей образуют афференты, идущие к моторной коре.

**Таламокортикальный вход.** Идущие к моторной коре пути исходят главным образом из таламуса, в основном из его вентральных областей. Там суммируется информация из мозжечка и базальных ганглиев, а также информация о сенсорной стимуляции из системы медиального лемниска (гл. 14). Информация из базальных ганглиев (прежде всего из бледного шара) направляется таламусом преимущественно в премоторную и вторичную моторную кору. Связи с поясной извилиной, относящейся к лимбической системе, существуют во всех компартментах моторной коры.

**Кортикокортикальные входы.** Через ассоциативные волокна, т. е. связи внутри коры головного мозга, премоторные области получают обширную информацию из теменной доли, тогда как дополнительная моторная кора получает информацию прежде всего от префронтальной коры, отвечающей за высшую когнитивную деятельность (сознание, намерение, мотивация).

**Восходящие, экстраталамические системы путей.** Область моторной коры особенно плотно снабжается норадренергическими волокнами из голубого пятна (*locus coeruleus*) и дофаминергическими волокнами из черной субстанции и других дофаминергических ядер ствола мозга. Эти аминергические нейроны оказывают модулирующее воздействие на синаптическую передачу. Данные системы волокон характеризуются выраженной коллатеральной дивергенцией в области коры. Это резко контрастирует со строгими топологическими отношениями двух вышеупомянтутых систем волокон.

Каким именно образом потоки формируют «шаблон команды», неизвестно. Следует, однако, помнить, что инициированию каждого движения предшествует постоянно изменяющаяся констелляция множества таламических и корковых вызванных паттернов возбуждения с задержкой, достигающей порядка 100 мс.

### *Эфференты моторной коры*

! Моторная кора посылает эфференты к другим областям коры, подкорковым моторным центрам, моторным центрам ствола мозга, а также к спинному мозгу. Кортикоспинальный тракт, преимущественно выходящий из первичной моторной коры, в виде пирамидного пути достигает мотонейроны, как правило, через олиго- или полисинаптические, но иногда и моносинаптические связи.

**Эфференты, идущие к корковым и подкорковым областям.** Эта самая большая в численном отношении часть эфферентов выходит из III слоя коры, идет к стриатуму, а также ипсилатерально (по той же стороне) и через мозолистое тело контралатерально — к соматосенсорным и вторичным моторным областям коры. Нейроны из IV слоя коры проецируют к таламусу.

**Кортикоспинальный и кортиконуклеарный тракты.** Большинство нисходящих аксонов исходит

от мелких пирамидных клеток первичной моторной коры, лишь 5% из них исходит от гигантских клеток Беца. Однако некоторые эфференты выходят из вторичной моторной и премоторной коры и даже из соматосенсорных областей (области 1, 2 и 3). Из каждого полушария мозга ипсилатерально через внутреннюю капсулу и ножку головного мозга выходит около 1 млн аксонов. В то время как кортиконуклеарные аксоны покидают тракт уже в стволе мозга, чтобы обеспечить те или иные ядра черепных нервов, кортикоспинальные аксоны идут дальше через варолиев мост и пирамиды к спинному мозгу. Именно из-за прохождения через пирамиды, а вовсе не из-за частичного происхождения из пирамидных клеток этот участок назван пирамидным трактом (**рис. 7.22**).

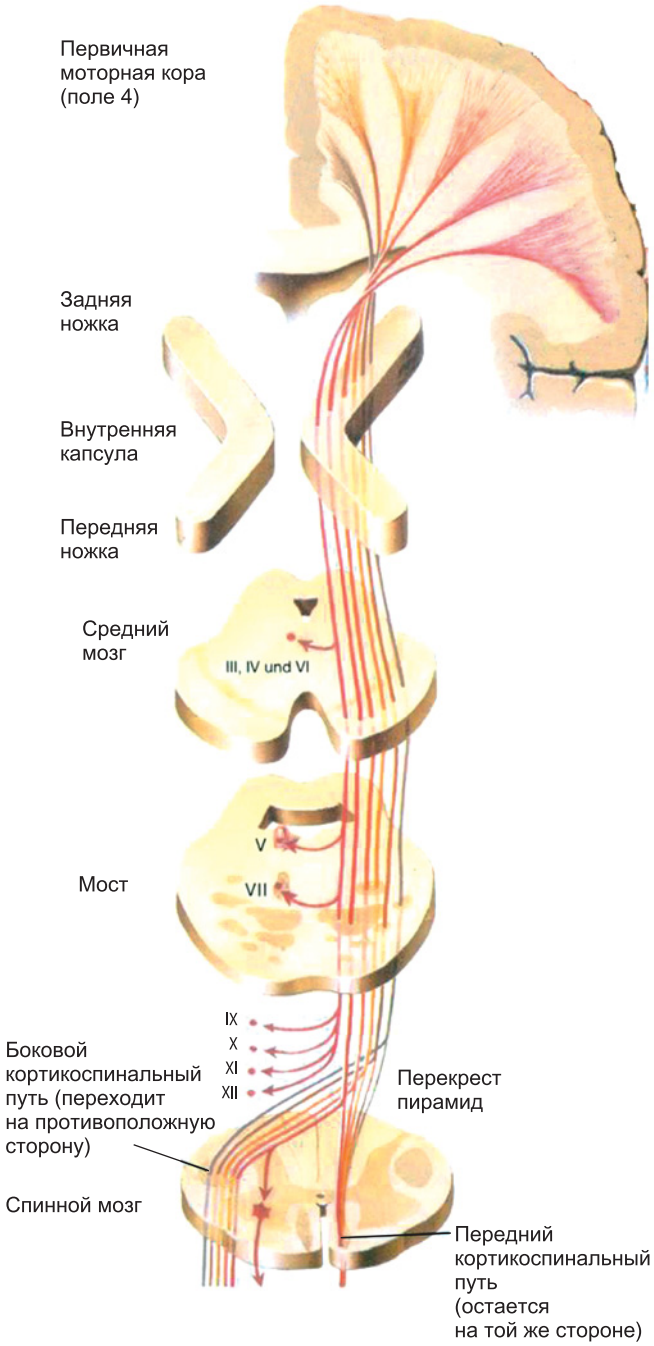



**Рис. 7.22. Пирамидный тракт.** Схема сильно развитого у человека пирамидного тракта, который преимущественно перекрещивается в пирамиде. Помимо этого существует выраженная система коллатералей пирамидного пути к ядрам ствола мозга (рис. 7.9), которая переходит на контралатеральную сторону выше пирамиды («экстрапирамидные пути») и напрямую (и непрямо через нижнюю оливу) идет к мозжечку

С эволюционной точки зрения пирамидный путь — самый молодой из нисходящих путей и развит у приматов и человека значительно сильнее, чем у других млекопитающих. В пирамиде 75–90% волокон переходят на противоположную сторону. Другая, меньшая, часть не переходя на контралатеральную сторону, идет в каудальном направлении. Эта часть волокон, как правило, достигает только шейного и грудного отделов спинного мозга, причем некоторые аксоны уже на сегментарном уровне переходят на противоположную сторону, так что процент перекреста аксонов увеличивается.

Аксоны пирамидного пути заканчиваются в спинном мозге, в основном на интернейронах. У приматов и у человека около 2% из них заканчиваются моносинаптически на α-мотонейронах в виде быстрых миелинизированных волокон, участвующих в непосредственном управлении мелкой моторикой (например, пальцами). Аксоны пирамидного пути преимущественно возбуждают мышцы-сгибатели и тормозят разгибатели. Далее пирамидный путь характеризуется рядом особенностей:

- От аксонов пирамидного тракта отходят многочисленные коллатерали к таким важным для моторики структурам, как ядра моста (оттуда в виде моховидных волокон идут к медиальной части мозжечка) и нижней оливе (оттуда идут к мозжечку в виде лазающих волокон). Передаваемые по ним сигналы представляют собой след моторной команды (эфферентный след). Смысл заключается в оптимизации выполнения движений, как уже говорилось, при сравнении эфферентной и афферентной копий в медиальной части мозжечка. Анатомические связи с названными супраспинальными структурами особенно сильно развиты у человека. Образно говоря, при каждой «подаче команды» «зажигается» множество различных очагов возбуждения в корковых и подкорковых структурах.
- Дивергенция кортикоспинальных связей с мотонейронами следует из многочисленных упомянутых коллатералей аксонов пирамидного тракта. Даже на сегментарном уровне спинного мозга одна коллатераль может достигать разных групп мотонейронов, относящихся к различным периферическим нервам. В области интернейронов ветвление терминалей нисходящих путей также очень заметно. Если же индивиду все-таки удается намеренно активировать незначительное

число моторных единиц, это означает, что выбор происходит посредством модуляции интернейронов. Другими словами, анатомически запрограммированная схема связей функционально гибкая, так как синаптические связи можно «открыть» путем облегчения или «закрыть» путем торможения (разд. 7.2).

- Волокна пирамидного пути образуют эфферентную часть транскортикального рефлекса растяжения, афферентная часть которого обеспечивается обширными проприоцептивными и кожными рецептивными полями, проецирующими к моторной коре, таким образом представляя еще одну систему обратной связи для управления моторикой (long-loop рефлекс; **рис. 7.23**).

**Эфференты к моторным центрам ствола мозга.** Из слоя коры Va примерно тех же мотосенсорных областей, из которых исходит пирамидный тракт, эфференты идут к моторным центрам ствола мозга (рис. 7.9). Это прежде всего кортикорубральные и кортикоретикулярные связи, которые после переключения в соответствующих ядерных областях протягиваются к интернейронам спинного мозга в виде руброспинального тракта, а также средней и латеральной частей ретикулоспинального тракта. Наряду с пирамидным трактом они принимают значительное участие в управлении движениями.

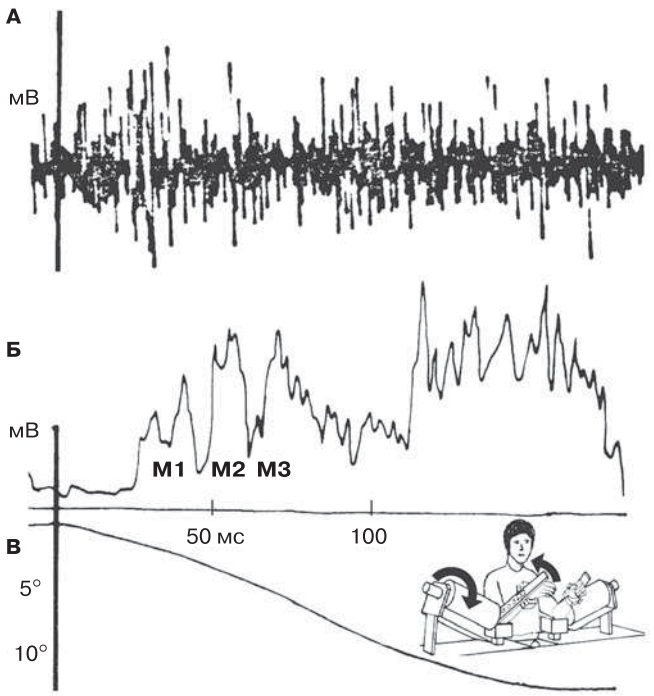



**Рис. 7.23. Long-loop рефлекс.** *Вставка*: испытуемый должен поддерживать постоянное сопротивление рычагу вращающегося мотора (отклонение 0°). К моменту времени 0 вращение внезапно усиливается, так что руки против воли испытуемого отклоняются вниз. **А.** Электромиограмма (ЭМГ) правой плечевой мышцы. **Б.** Выпрямленная ЭМГ, усредненная по 20 ответам, показывает ответ спинального рефлекса M1, а также транскортикальные рефлекторные ответы M1 и M2 (long-loop рефлекс). Из-за времени реакции произвольная моторная активность для компенсации отклонения начинается на ЭМГ только через 100 мс. **В.** Обратное отклонение начинается только через 150 мс

**Клинические последствия.** Внутренняя капсула, через которую проходят все нисходящие пути, расположена в области снабжения средней мозговой артерии. Перфузия этой артерии представляет особую угрозу для пациентов с повышенным риском сосудистых заболеваний. Инфаркт средней мозговой артерии обычно вызывает брахиофациальный сенсомоторный гемипарез. Повреждение моторных путей выше красного ядра приводит к сгибанию верхних и разгибанию нижних конечностей (растормаживанию гравитационного рефлекса) (разд. 7.4). Растормаживание встречается также у пациентов в хронической стадии после инфаркта средней мозговой артерии. В результате ходьбу с круговыми движениями вытянутой ногой, контралатеральной повреждению мозга, называют походкой Вернике–Манна (**рис. 7.24**А).

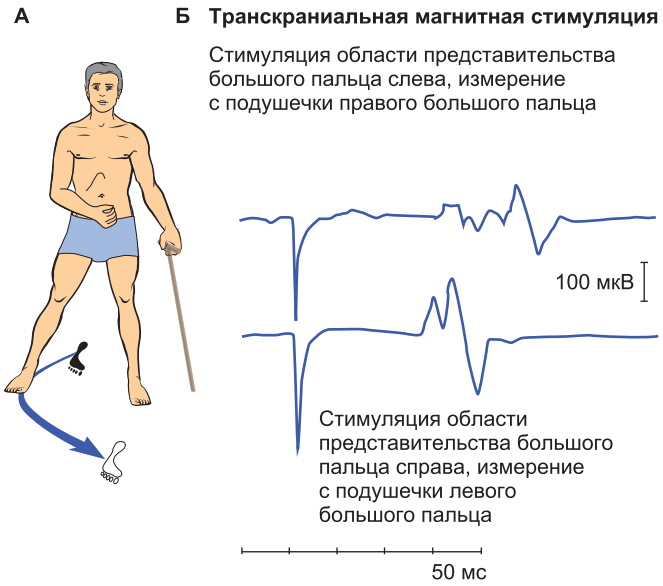



**Рис. 7.24. Транскраниальная магнитная стимуляция. А.** Пациент в хронической стадии после левостороннего инфаркта средней мозговой артерии с параличом правой стороны. Спазм мышц-сгибателей в правой руке и пальцах правой руки. Спазм мышц-разгибателей в правой ноге приводит к тому, что вытянутая нога при ходьбе волочится по кругу (походка Вернике–Манна). **Б.** При применении левой и правосторонней транскраниальной стимуляции коркового представительства области руки с использованием размещенной на коже магнитной катушки у пациента с правосторонним параличом в контралатеральной мышце, противопоставляющей большой палец кисти (*m. opponens pollicis*), возникают суммарные потенциалы действия, которые электромиографически фиксируются поверхностными электродами. Реакция на ЭМГ справа по сравнению с левой стороной замедляется и фрагментируется из-за повреждения пирамидного тракта в области левой внутренней капсулы

Поскольку первичная моторная кора может быть безболезненно и неинвазивно возбуждена с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), время задержки от потенциала действия до активации контралатеральных мышечных волокон можно измерить по латентному периоду суммарных потенциалов действия. Реакция с наименьшим латентным периодом соответствует самым быстрым путям проведения, а именно сильно миелинизированным моносинаптически связанным волокнам пирамидного тракта, которые иннервируют мышцы кисти.

Метод часто используется для диагностических целей. В частности, с его помощью можно быстро определить степень повреждения пирамидного пути. Этот метод оказался также весьма полезным для объективации восстановления функции после повреждений в моторной системе. На рис. 7.24 показан пациент с правосторонним гемипарезом, появившемся после обширного инфаркта средней мозговой артерии.

### *Кортикомотонейронная система мотонейронов кисти руки*

**!** Некоторые волокна пирамидного тракта с моносинаптическими переключениями на мотонейроны кисти руки обеспечивают точность захвата.

**Точность захвата.** Часть волокон пирамидного тракта, идущих из первичной моторной коры, непосредственно, т. е. моносинаптически, связаны с мотонейронами мышц кисти. Эта система развита у приматов и наиболее сильное развитие получает у человека (**рис. 7.25**А и Б). У близких к низшим приматам обезьян, таких как южноафриканские игрунки, эти связи развиваются, и они также достаточно поздно формируются в онтогенезе человека. Новорожденные дети еще не могут захватывать предметы точно, эта способность развивается у них только с формированием моносинаптических контактов между пирамидным трактом и мотонейронами. Взрослые игрунки, чей пирамидный тракт

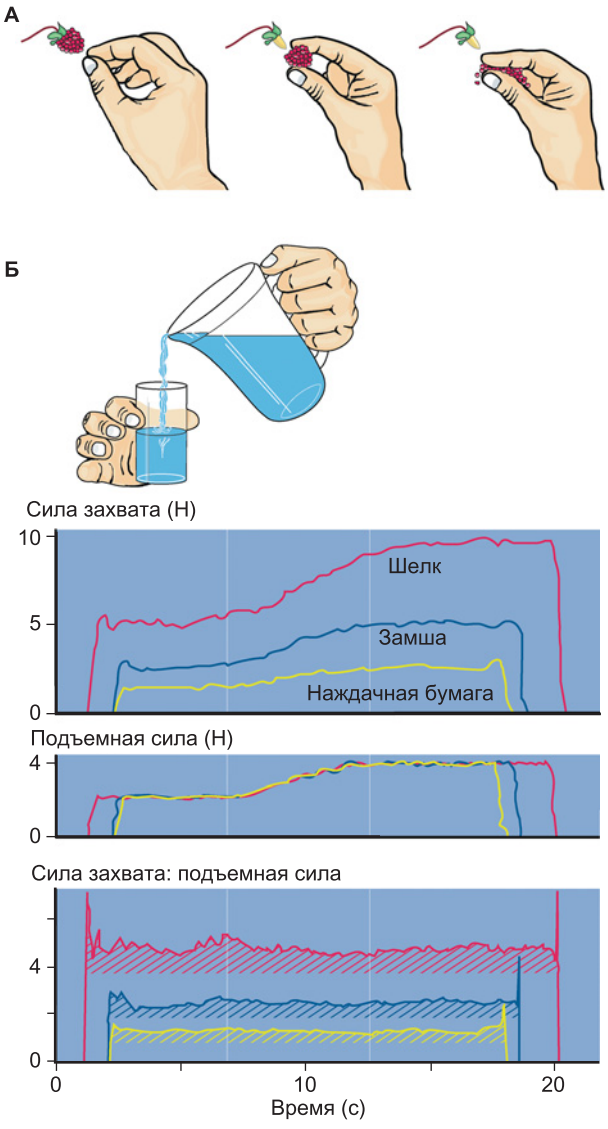






**Рис. 7.25. Регулировка силы для точного захвата и утрата точности захвата при повреждении пирамидного тракта. А.** Показана необходимость точной регулировки силы в зависимости от свойств объекта (в середине). Если сила захвата слишком мала, то ягода выскальзывает (*слева*); если сила слишком велика, то ягода будет раздавлена (*справа*). **Б.** Сила захвата для удержания стакана должна регулироваться в соответствии со степенью его наполнения. Количественное исследование этой бимануальной задачи подтверждает точную координацию силы захвата, которая возрастает параллельно нагрузке (и следовательно, в соответствии с подъемной силой мышц — сгибателей руки). Как показывает график, соотношение силы захвата с подъемной силой при наливании воды остается стабильным (отмечено двумя вертикальными линиями), причем сила захвата тем больше, чем более гладкой является поверхность стакана (наждачная бумага < замша < шелк). Заштрихованные области показывают запас надежности захвата, необходимой для определенного трения между рукой и стаканом, чтобы стакан не выскальзывал. **В.** Обезьяна с интактным пирамидным трактом способна доставать маленькие кусочки корма из маленьких углублений с точным захватом. **Г.** После перерезки пирамидного тракта обезьяна может брать кусочки корма только из более крупных углублений с применением массового захвата

может возбудить мотонейроны только полисинаптически, также используют не точный захват, а только общий силовой захват.

**Последствия нарушений точного захвата.** При экспериментальной перерезке пирамидного тракта у обезьяны моторное расстройство проявляется преимущественно в потере ловкости рук. На рис. 7.25В и Г продемонстрирована потеря способности к точному захвату: кусочки корма можно взять только с помощью массового захвата (смыкание всех пальцев) из крупных углублений кормушки. Утрата мелкой моторики, таким образом, проявляется в неспособности осуществлять независимые движения пальцами. Движения замедляются, а мобилизация силы при захвате заторможена.

**Коротко**

**Функциональная организация моторных полей коры**

Моторная кора имеет характерную цитоархитектонику с организацией клеток в функциональные колонки, которые представляют не мышцы, а целые движения. Различают:

- первичную моторную кору (область 4), отвечающую за точное управление движениями или стабилизацию суставов; первичная моторная кора имеет выраженную соматотопию (гомункулус);
- премоторную кору (латеральная часть области 6), отвечающую за сенсорно контролируемые движения;
- дополнительную моторную кору (медиальная часть области 6), отвечающую за движения, вызванные произвольно.

Моторная кора получает входы из теменной доли и из восходящих экстраталамических систем волокон с модулирующим влиянием норадреналина и дофамина.

Моторная кора посылает:

- кортикокортикальные волокна в сенсорные и вторичные моторные области коры; как ипсилатерально, так и контралатерально через мозолистое тело;
- нисходящие пути к ипсилатеральному стриатуму в системе базальных ганглиев и таламусу;
- нисходящие пути к мостовым ядрам и далее к мозжечку, а также к нижней оливе; обе системы можно рассматривать как структурную основу для эфферентных копий командных сигналов;
- нисходящие пути, которые после переключения в центрах ствола мозга и перехода на контралатеральную сторону вне пирамид идут к спинному мозгу;
- кортиконуклеарный путь к контралатеральным ядрам черепных нервов;
- кортикоспинальный путь (пирамидный тракт), волокна которого преимущественно переходят в пирамиде на противоположную сторону и зачастую возбуждают мотонейроны мышц-сгибателей олиго- или полисинаптически, а мотонейроны мышц-разгибателей тормозят; небольшая часть волокон пирамидного тракта действует моносинаптически на мотонейроны и обеспечивает ловкость движений рук (кортикомотонейронный путь).

Нисходящие эфференты моторной коры часто повреждаются из-за инфаркта средней мозговой артерии, который ипсилатерально повреждает внутреннюю капсулу. В результате в хронической стадии развивается спастический гемипарез противоположной стороны тела, характеризующийся походкой Вернике–Манна.

## 7.8. Готовность и начало действий

! Совершению действия предшествует ментальный подготовительный процесс.

**Структуры, принимающие участие в мотивации действий и планировании движений.** Ментальные процессы, которые предшествуют сложному движению, происходят в лимбической системе и ассоциативной коре. Эпифеномены этих процессов могут быть локализованы в головном мозге с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) (рис. 7.27). На лимбическую систему прежде всего влияют эмоции и мотивации. Понятие «ассоциативная кора» охватывает парасенсорные, паралимбические и лобные (фронтальные) области коры, которые не участвуют непосредственно в совершении движения, а создают его план. Для совершения действия необходимы мотивация и цель в смысле поиска стратегии. Кроме того, действие должно быть запланировано с учетом положения тела, поддерживаемого в данный момент, и внешнего пространства действия. Представление цели связано с ожиданием, причем оба постоянно сравниваются между собой при моторном обучении.

При моторном обучении задействованы нейронные сети, которые разделены пространственно следующим образом: они находятся в префронтальной ассоциативной коре, в базальных ганглиях, в стволе мозга и мозжечке. Сенсорная обратная связь двигательного акта сравнивается с сохраненной ожидаемой обратной связью. Различия между двумя сигналами используются, чтобы скорректировать центральную модель выполнения движения. При целенаправленных двигательных действиях, кроме того, имеют место нейронные механизмы вознаграждения.

**Моторная установка** (подготовительный этап). Чем больше человек готовится к действию, тем лучше проходит его реализация. Каждый спортсмен знает этот эффект ментальной установки для моторного действия. Концептуально моторный подготовительный этап тесно связан с понятием

планирования движений и программирования. Моторное обучение, внимание и мотивация являются, таким образом, важными факторами для способности к проявлению реакции и моторных действий.

**Внутренний стимул к движению.** Для человеческой деятельности самопроизвольная инициация действий так же важна, как и реакция на внешние стимулы. В этом отношении, однако, все почти исключительно зависит от субъективного понимания. Тот факт, что у пациентов с болезнью Паркинсона нарушены движения по собственному желанию, тогда как сенсорно вызванные или управляемые движения совершаются намного лучше, показывает, что они связаны с другими мозговыми структурами, нежели реактивные движения,

### *Патофизиология стимула к действию и плана движений*

! Повреждения лобной и теменной ассоциативной коры, а также лимбических областей коры нарушают формирование плана движений.

**Отсутствие стимула к движению.** Повреждения медиофронтальной коры могут привести к глобальному ограничению стимула к движению.

**Персеверации.** Повреждения префронтальной коры могут вызывать тяжелые нарушения выполнения произвольных моторных движений. Движения могут выполняться исправно, но быть совершенно не привязанными к внешним обстоятельствам. Повседневная деятельность, например мытье рук, осуществляется бессознательно в нетипичной ситуации и без какой-либо связи; эти движения проявляются в качестве компульсивных моторных персеверации. Планирование сложных последовательных действий (например, совершение покупок в магазине) нарушено, в тяжелых случаях и вовсе невозможно.

**Апраксии.** Повреждения теменной ассоциативной коры, особенно доминирующего полушария, также вызывают неспособность к совершению выученных целесообразных действий (апраксию). Среди различных апраксических проявлений общим признаком является недостаточная интеграция моторики в контексте внешних обстоятельств. Хотя недостатка в силе и подвижности конечностей нет, пациенты не могут правильно обращаться с предметами и орудиями труда, т. е. у них отсутствует план движения для данного действия с определенными объектами.

**Мотивационные расстройства моторики.** Повреждения в лимбической коре приводят к хаотичным двигательным последовательностям и показывают, как важен правильный порядок действий в постановке цели и с учетом положения тела и пространства действий. Для этого требуются лобные и теменные ассоциативные области коры, хорошо развитые у человека.

### *Процессы подготовки в спинном мозге*

! Еще до непосредственного начала действия возбудимость в спинном мозге изменяется; выбираются мотонейроны, и скелетные мышцы приходят в состояние готовности.

**Осуществление Н-рефлекса.** До начала самопроизвольно инициированного, нерефлекторного движения возбудимость спинного мозга изменяется. Например, за несколько сотен миллисекунд перед движением запускается моносинаптический Н-рефлекс. Это означает, что моторная кора еще перед началом движения приводит эффекторы в состояние повышенной готовности. Отбор мотонейронов тоже определяется заранее.

**Фузимоторная подготовка.** Возбудимость мышечного веретена в ответ на растяжение мышцы очень низка в покое и остается невысокой даже при стереотипных движениях. Только при выполнении новых и сложных движений повышается γ-тонус и, следовательно, динамическая восприимчивость мышечного веретена к растяжению.

**Феномен гейтинга.** В том же направлении проходит механизм вариативной передачи рефлекса, который адаптируется к текущей моторной задаче. Как описывалось ранее, это происходит путем «открывания» и «закрывания» рефлекторных путей.

### *Кортикальная готовность*

! Изменение возбудимости в спинном мозге предшествует готовности корковых структур; «потенциал готовности» можно зарегистрировать примерно за секунду до движения.

Вышеупомянутые процессы, проявляющиеся на «низшем» уровне, в свою очередь находятся под контролем «высших» центров головного мозга. Планирование и программирование произвольного движения возникает на уровне коры головного мозга совместно с трансстриатальной и трансцеребеллярной петлями.

**Десинхронизация ЭЭГ.** Уже на заре развития электроэнцефалографии (ЭЭГ; разд. 8.2) Ганс Бергер заметил, что во время начала движения α-ритм переходит в β-ритм; точное измерение временного соотношения этой десинхронизации ЭЭГ с движениями пальцев показало, что это происходит за 1–1,5 с до начала движения (**рис. 7.26**A).

**Потенциал готовности.** Эти (и последующие) потенциалы также регистрируются с помощью ЭЭГ. Они предшествуют произвольно инициированному движению примерно на 1 с. Потенциал готовности проявляется как медленно нарастающая негативизация, которая незадолго до начала движения переходит в более крутой моторный потенциал, что

отражает начало синхронной активности нейронов моторной коры (рис. 7.26Б).

**Активность отдельных нейронов.** У дрессированных обезьян, которые обучались совершать движения только после определенного времени ожидания, отдельные нейроны находятся в состоянии ожидания, т. е. перед началом движения, они более активны, и их активность коррелирует с особенностями движений, которые нужно будет совершить позже. Непосредственно перед началом движения и во время движения их активность снова снижается. Нейроны с паттернами активности, в которых угадывается характер подготовительного этапа (см. выше), часто обнаруживаются в префронтальной коре. В каудальном направлении их доля уменьшается; однако их все еще можно встретить во вторичных моторных областях коры и даже в постцентральной сенсорной коре. Различные моторные области при этом демонстрируют определенную специализацию, но различия в большей степени касаются значений различных классов нейронов.

### *Действия и их ментальные планы*

> **!** Исследования активации человеческого мозга показывают, что многочисленные моторные области коры принимают участие как в подготовке, так и в осуществлении движений.

**Наглядное представление ментального плана движений.** Одна лишь идея действия, т. е. только ментальный процесс, вызывает локальные изменения корковой активности. На **рис. 7.27** представлен результат, который может отображаться

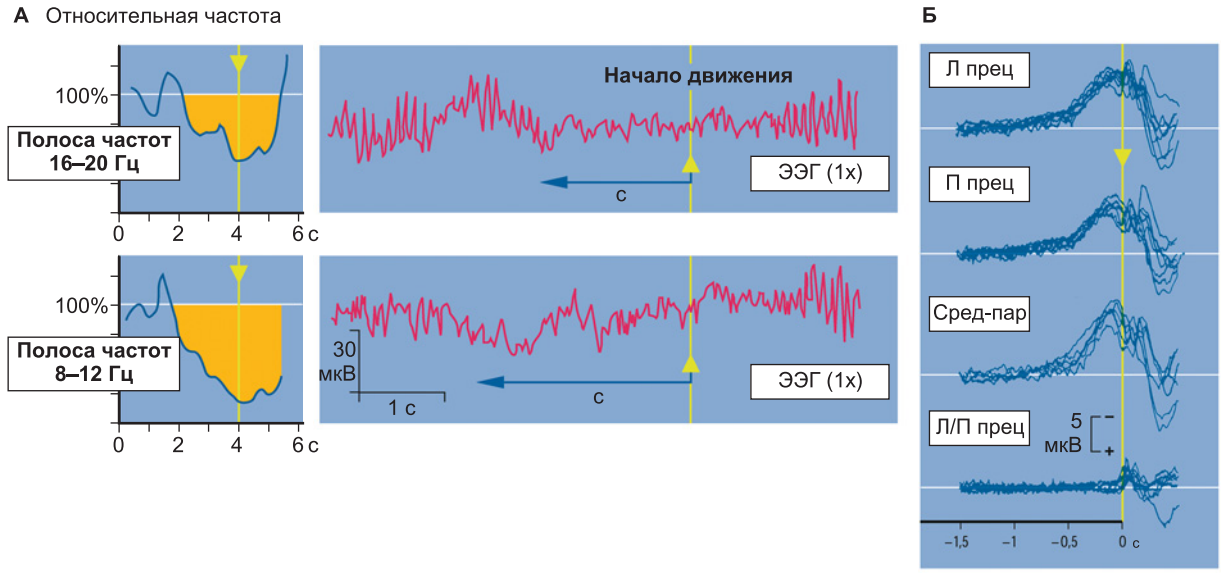



**Рис. 7.26. Электрофизиологические феномены в электроэнцефалограмме человека, предшествующие движению. А.** Десинхронизация в электроэнцефалограмме (ЭЭГ). *Справа*: две оригинальных записи ЭЭГ. Уже из сырых данных видно, что за 1–2 с до начала движения происходит изменение волнового паттерна в сторону выбросов более высокой частоты и низкой амплитуды. Изменение частоты с течением времени представлено на двух графиках слева для полосы частот 16–20 Гц, для сравнения 8–12 Гц (начало движения указывает *желтая стрелка*, усреднение примерно 50 отдельных движений пальца). Нормированная энергия представлена в виде амплитуды на полосах частот. Уменьшение энергии в полосе 16–20 Гц меньше, чем в полосе 8–12 Гц. Повышение частоты также можно вывести из отношения полосы 16–20 Гц к полосе 8–12 Гц. **Б.** Потенциалы готовности человека при произвольных движениях указательного пальца. Каждая отдельная кривая представляет усреднение кривых, зарегистрированных у одного и того же человека в разные дни (по 1000 движений каждый). Момент времени 0 (*желтая стрелка*) соответствует первому обнаруживаемому началу движения. Потенциал готовности обнаруживается в этом случае примерно за 800 мс до начала движения. Он билатерален, и его можно зарегистрировать далеко за пределами прецентральной и теменной областей. Примерно за 90 мс до начала движения развивается премоторная позитивация и сразу за ней — «моторный потенциал», который четко виден на нижней биполярной записи. Моторный потенциал ограничен прецентральной извилиной, контралатеральной движению, и регистрируется за 50–100 мс до начала движения. Потенциалы, возникающие во время движения, — сенсорно-индуцированные (реафферентные) потенциалы. Л/П прец — левая/правая прецентральная область, пар — теменная область. (По данным: Deeske и др., 1976.)

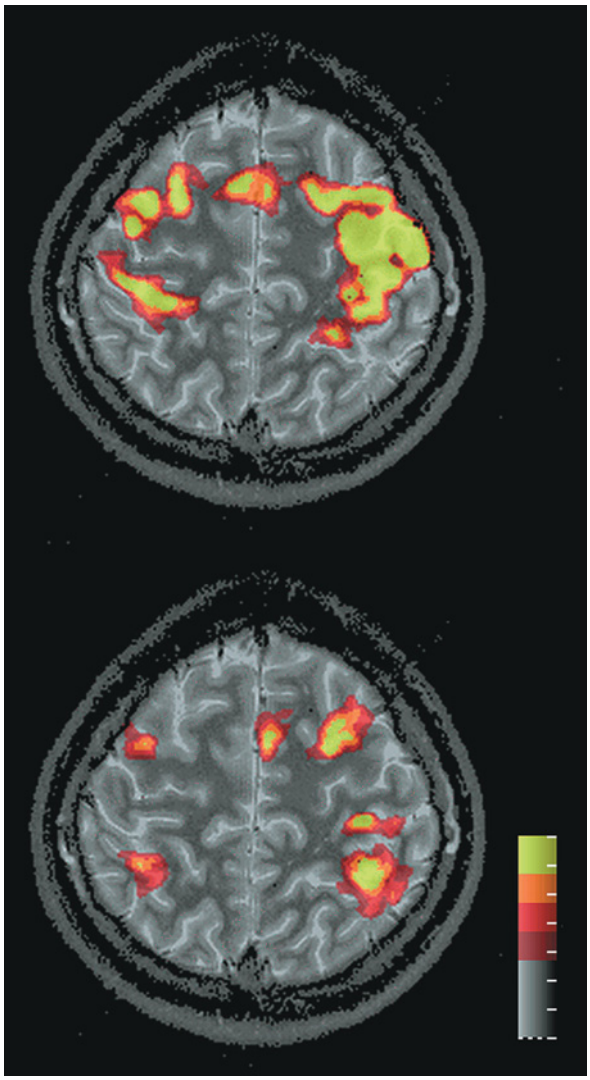



**Рис. 7.27. Церебральная визуализация с использованием метода фМРТ. А.** Выполняемая физически двигательная задача: последовательные противоположные движения пальцев руки. Очаг возбуждения ярко выражен и охватывает контралатеральную по отношению к движению первичную сенсомоторную область руки (SMI, смежная, светящаяся *желтым цветом* область). Рядом билатерально активируются вторичные моторные области (PMC, SMA) и теменная ассоциативная кора (PPC). **Б.** При мысленно представляемых последовательностях движений активация первичной сенсомоторной зоны руки отсутствует, тогда как в PPC она возрастает (билатерально, теменная область). (По данным: Nikko, Ozdoba, Bürki, Redmond, Hess, Wiesendander, Нейробиологическая клиника, Берн.)

с помощью фМРТ. Паттерны активации на изображении А представляют собой разницу успешно выполненных последовательностей движений пальцами и последовательностей, в которых испытуемый только представлял себе движения пальцев. Этот протокол позволяет установить метаболический ответ, связанный только с совершением действия, поскольку эффект подготовки был вычтен. В третьей серии опытов испытуемый должен был по возможности ни о чем не думать и не двигаться. Когда же результат этой серии экспериментов был вычтен от результатов серий, в которых испытуемый только представлял себе движения пальцев, был получен паттерн (рис. 7.27Б), который, как предположили, является результатом построения ментального плана последовательности движений. Примечательно сходство двух изображений, однако с одним важным исключением, что первичная сенсомоторная кора не «загорается». Эти изображения также демонстрируют впечатляющую и специфическую нагрузку головного мозга при исключительно ментальном процессе без движений.

### Коротко

**Готовность и стимул к действиям**

Готовность к действиям проявляется в активации нейронных процессов в далеко разнесенных друг от друга областях головного мозга. Их можно зарегистрировать у человека в виде медленно нарастающей суммы потенциалов посредством метода электроэнцефалографии. Десинхронизация в ЭЭГ и потенциалы готовности предшествуют самопроизвольно инициированным движениям на 1–1,5 с. Возбудимость спинного мозга также увеличивается перед началом самопроизвольно инициированных движенияй (запуск Н-рефлекса, вариативная рефлекторная передача).

Готовность к действиям связана с определенными областями коры:

- при повреждениях в префронтальной коре действия совершаются в неадекватном контексте (персеверация);
- при повреждениях в медиофронтальных областях уменьшается общая стимуляции движений;
- при повреждениях в теменных ассоциативных областях нарушается план движений (апраксия);
- повреждения лимбической системы вызывают мотивационные дефициты.

Ментальная подготовка увеличивает эффективность движений. В парадигме времени реакции латентный период сокращается при предупреждении или когда предоставляется частичная информации о выбранной реакции; моторная программа тогда может быть уже подготовлена, прежде чем поступит команда к выполнению движения. Внимание, как и мотивация, и вознаграждение, таким образом, является фактором, влияющим на моторный акт.

## 7.9. Контроль торможения и возбуждения: обзор

### *Планирование, программирование и осуществление движений*

**!** Иерархически организованный каскад моторных систем осуществляет планирование, программирование и выполнение движений; его работу можно сознательно контролировать.

Как видно из рис. 7.28, моторные системы иерархически упорядочены друг относительно друга, причем высшие центры ингибируют активность ниже расположенных в этой иерархии системы. Если такое влияние из-за повреждения этих центров полностью пропадает, более глубокие структуры занимают в общей иерархии более высокое место.

**Значение сенсорики.** Все моторные функции связаны с сигналами, обрабатываемыми сознанием, что позволяет говорить об общей **сенсомоторике**. Наглядной иллюстрацией тому служит собирание ягод. Если бы тактильные сигналы о соприкосновении с ягодой, например, при повреждении афферентных путей, отсутствовали, ягода бы раздавливалась (рис. 7.25А). Однако моторика — это не только движение, она сопровождается торможением всех не участвующих в движении мышц тела. Для того чтобы достать банку с мармеладом с верхней полки, недостаточно просто схватить ее рукой. Целенаправленное движение должно гармонично сочетаться с торможением.

**Торможение и возбуждение.** Оба этих процесса следует рассматривать не как противоположности, а как скоординированные составляющие некоего действия. Торможение — это подготовка к движению и его поддержка. Движения осуществляются с определенным намерением, либо непроизвольно и автономно от желания (дыхание, мимика, жестикуляция), либо произвольно, как при обследовании интересующих объектов, или под влиянием внутреннего желания. Оба фактора, внутреннее стремление и когнитивные процессы, предшествуют собственно действию. Программы движения могут быть свойственны от природы или выученными, а в осуществлении задействованы базальные ганглии и мозжечок. Непосредственно движение управляется **иерархически организованным каскадом**. Таким образом, главные фазы человеческой моторики составляют планирование, программирование и исполнение.

**Моторные системы.** Структуры, ответственные за контроль торможения и возбуждения и за программы действия, располагаются в самых различных частях нервной системы. Побуждение к действию возникает в кортикальных и субкортикальных зонах мотивации, причиной тому может служить, например, внешний раздражитель. Решение о том, стоит ли совершать действие, в данном примере, направленное как ответ на внешний раздражитель, принимается в лимбическом и фронтальном участках коры. Следующие ступени каскада схематично представлены на рис. 7.28 (необходимо учитывать, что изложение упрощенное и служит только для того, чтобы составить общее представление о его работе): преобразование намерения действия в план действия (решение) происходит в моторных ассоциативных зонах коры (желтая область). Как лучше всего выполнить данное действие (программа действия), определяется совместно моторной корой, мозжечком, базальными ганглиями и моторными участками таламуса. Команда для начала действия («это делается вот таким образом») передается из моторной коры по цепочке через ствол мозга и спинной мозг к исполнителю — скелетной мускулатуре. Наряду с прохождением команды от более высокого уровня в каскаде к последовательно более низким уровням (моторная кора, ствол мозга, спинной мозг, мускулатура) у человека существует непосредственный путь «сверху вниз» через пирамиды (*красные стрелки*, ведущие от моторной коры к спинному мозгу; рис. 7.28, *слева*).

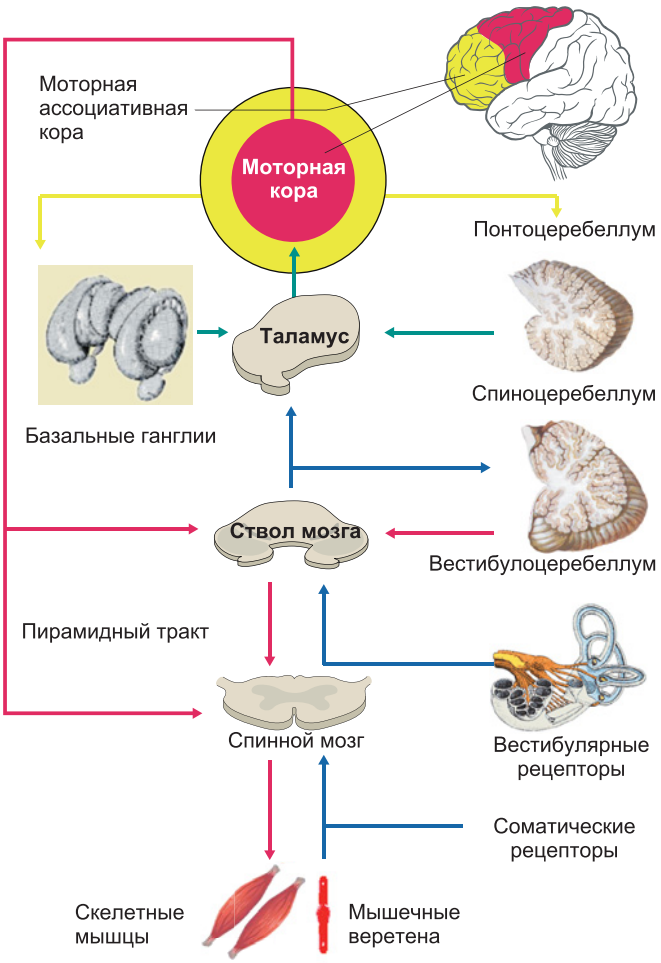



**Рис. 7.28. Обзор моторных систем.** Упрощенно представлены самые важные пункты переключения потоков информации с учетом их иерархического расположения. Последовательно осуществляется переход от планирования (*желтый цвет*) к программированию (*зеленый цвет*) и исполнению (*красный цвет*), причем постоянно учитывается поступающая сенсорная информация (*синий цвет*). Следует обратить внимание, что мозжечок берет на себя дополнительные функции, касающиеся исполнения действия (*красный цвет*), когда использует информацию, поступающую из периферии (*синий цвет*) для поддержания равновесия и позы. Помимо вестибулярной информации обрабатывается визуальная

**Координация целенаправленных движений и поддержания позы.** Так как для целенаправленных движений необходимо подходящее начальное положение тела и конечностей, целенаправленная моторика базируется на стабильности позы. Последняя зависит от расположения центра тяжести, а также цели движения, например положения и ожидаемой тяжести хватаемого предмета. Сигналы от проприорецепторов и вестибулярного аппарата (рис. 7.28, *синие стрелки*) служат для коррекции текущей позы путем торможения, за что отвечают мозжечок в непосредственно связи со спинным мозгом без подключения вышестоящих центров. Одновременно должны быть скомпенсированы потенциальные внешние помехи.

### *Моторные центры, отвечающие за целенаправленные движения и поддержание позы*

**!** В осуществлении медленных (линейных) и резких (баллистических) целенаправленных движений участвуют в первую очередь спинальные (проприоспинальный аппарат) и супраспинальные структуры (мозжечок, базальные ганглии, моторные участки таламуса, моторная кора); поза контролируется моторными центрами ствола мозга.

**Целенаправленные движения.** Целенаправленная моторика должна быть способна к выполнению разных задач: для определенных целей движения нужно выполнять относительно быстро и точно, т. е. выбранное направление движения должно по возможности корректироваться перед тем, как цель будет достигнута, вследствие чего, однако, цель достигается несколько медленнее (например, линейные движения следящего за объектом взгляда). Как можно более высокая скорость движения оказываться гораздо важнее, поэтому если, вопреки стремлению к точности, корректировка направления движения не происходит, такие программы движения должны заранее выучиваться путем длительных тренировок («баллистические» движения, например, при игре на пианино в быстром темпе). К баллистическим движениям относятся также быстрые саккады глаз. В целенаправленной моторике такого типа участвуют **ассоциативные зоны коры** и **мозжечок**. Базальные ганглии (в *striatum, pallidum, substantia nigra, n. subthalamicus* и *n. accumbens*) способствуют осуществлению целенаправленной моторики, снижая порог для проведения сигналов при ее выполнении и препятствуя выполнению нежелательных движений. Таким образом, за выполнение движений отвечают находящиеся под влиянием ядер таламуса и моторной коры мозжечок и базальные ганглии совместно с более глубоко расположенными моторными структурами в стволе мозга, спинным мозгом и скелетной мускулатурой.

**Поддержание положения тела в пространстве.** Поддержание позы контролируется структурами, расположенными в стволе мозга. Они получают уже частично обработанную мозжечком соматосенсорную, визуальную и вестибулярную информацию. Так как положение головы в пространстве относительно положения тела может отличаться, для оценки ее положения должны учитываться проприорецептивные афферентные сигналы, поступающие из области шеи.

**Понятие о элементарных рефлекторных движениях.** Механизм осуществления произвольного движения всегда содержит непроизвольную рефлекторную составляющую. На уровне спинного мозга спинальные афферентные, вставочные и моторные нейроны образуют, взаимодействуя друг с другом, **проприоспинальный аппарат**. При его активизации осуществляются простые, но целесообразные движения, которые при их изолированном изучении называют **спинальными рефлексами**. Эти рефлексы настолько интегрированы в норме в процесс движения в целом, что уже не заметны как таковые. Несмотря на это, при необходимости для диагностики их можно вызвать по отдельности. Рефлекторная дуга, срабатывающая на соответствующей фазе рефлекса мышечного растяжения, — моносинаптическая, что составляет исключение. В большинстве случаев рефлексы являются полисинаптическими, например сгибательный (флексорный) рефлекс. Спинальные рефлексы лежат в основе элементарных программ торможения и программ движения для дыхания, жевания, ходьбы и бега, которыми организм может воспользоваться, не слишком напрягая при этом высшие центры центральной нервной системы для исполнения каких-то конкретных программ.

**Коротко**

**Контроль торможения и возбуждения: обзор**

Иерархически организованные моторные центры разделяют между собой выполнение нескольких основных задач:

- план действия возникает в **моторных ассоциативных зонах коры**;
- преобразование плана движения в программу движения происходит в **моторной коре**;
- в исполнении действия задействованы **базальные ганглии** и **мозжечок**;
- сигналы о начале действия проходят по нисходящим путям к проприоспинальному аппарату и далее к мускулатуре.

Все целенаправленные движения исходят из некоторого подходящего начального положения тела. Обеспечение его поддержания и управление им входит в функции стационарной моторики, которая контролируется эволюционно древними участками мозжечка и моторными центрами ствола мозга и обслуживается спинальными рефлексами.

## Литература

Anderson WS, Lenz FA (2006) Surgery insight: deep brain stimulation for movement disorders. Nat Clin Pract Neurol 2: 310–20

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York. (6. Aufl. 2006)

Clarac F, Cattaert D, Le Ray D (2000) Central control components of a «simple» stretch reflex. Trends Neurosci 23: 199–208

Davies A, Blakely AGH, Kidd C (2001) Human physiology. Churchill Livingstone, Edinburgh

Gordon AM, Homsher E, Regnier M (2000) Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 80: 853–924

Grillner S, Kotaleski JH, Menard A, Saitoh K, Wikström M (2005) Mechanisms for selection of basic motor programs — roles the striatum and pallidum. Trends in Neuroscience 28: 364–370

Jaennerod M (1997) The cognitive neuroscience of action. Blackwell, Oxford

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2000) Principles of neural science. Mc-Graw-Hill, Columbus

Wing AM, Haggard P, Flanagan JR (eds) (1996) Hand and brain. Academic Press, San Diego

# Глава 8

# Общая физиология коры больших полушарий

*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

## Введение

Рождение электроэнцефалографии и вместе с ней долгожданное появление возможности измерения активности человеческого мозга произошло в 1929 г. благодаря открытию, сделанному Гансом Бергером, известным психиатром из Йены.

В своей первой записи о ее регистрации он тогда отмечал: «В действительности я считаю, что детально описанная мной церебральная кривая, возникающая в головном мозге, соответствует электроцереброграмме млекопитающих, открытой фон Немински. Поскольку по языковым причинам я считаю слово „электроцереброграмма“, состоящее из греческих и латинских компонентов, варварским, то хотел бы предложить назвать данную кривую, впервые обнаруженную мной у человека, „электроэнцефалограммой“ по аналогии с термином „электрокардиограмма“».

На сегодняшний день кору больших полушарий (церебральную кору) исследователями принято рассматривать как ассоциативное запоминающее устройство. Изменения напряженности электрического и магнитного полей отражают изменения в активности нервной сети. Регистрация изменения в виде электро- или магнитоэнцефалограммы позволяет ученым выявить взаимосвязи, существующие между сенсорными, моторными, когнитивными и эмоциональными процессами, а также их нейронную основу у человека.

Использование энцефалограммы вместе с оценкой регионального мозгового кровотока, как правило, дает возможность разделить и охарактеризовать активность как здорового, так и поврежденного головного мозга.

## 8.1. Строение коры больших полушарий

### *Макроскопическая организация коры*

**!** В коре различают моторную, сенсорную и ассоциативные области. Сенсорная и моторная области занимают гораздо меньшую площадь, чем ассоциативная кора.

На **рис. 8.1** схематично представлена боковая поверхность головного мозга человека. Кора головного мозга представляет из себя несколько раз сложенную нервную ткань с извилинами (*gyri*) и бороздами (*sulci*). Ее общая площадь поверхности (для обоих полушарий) составляет примерно 2200 $см^2$, толщина в различных участках мозга колеблется между 1,3 и 4,5 мм, а объем составляет около 600 $см^3$. В состав коры головного мозга входит $10^9$–$10^{10}$ нейронов и множество глиальных клеток, точное число которых пока неизвестно.

В коре принято выделять:

- **первичные сенсорные области** коры, реагирующие исключительно на сенсорные стимулы соответствующей модальности;
- **первичные моторные области** коры, непосредственно управляющие произвольными движениями;
- **вторичные (или унимодальные) сенсорные или моторные области** коры, преимущественно расположенные вблизи первичных областей, которые, за небольшим исключением, реагируют на различные сенсорные и когнитивные стимулы. Нарушение работы вторичных областей не связано с расстройством восприятия объекта органами чувств. Они также относятся к определенной сенсорной системе, т. е. преимущественно «унимодальны»;

- **(полимодальные) ассоциативные области** коры, которые не ограничены одной сенсорной модальностью или произвольным движением и осуществляют высшие психические функции. В соответствии с их расположением они называются префронтальной, лимбической и затылочно-височно-теменной ассоциативной корой.

**Увеличение размера.** Филогенетическое и онтогенетическое увеличение коры головного мозга у человека обусловлено в первую очередь расширением **полимодальных ассоциативных областей**. Полимодальность означает, что эти области и их клетки реагируют не только на одну определенную сенсорную модальность или произвольное движение. Ассоциативные области образовались в результате фило- и онтогенетического процесса созревания из первичных сенсорных и моторных областей.

**Ассоциативная кора.** На рис. 8.1А показано расположение первичных сенсорных и моторных областей. Все прочие области называются ассоциативными. Помимо «хранителя» сенсорных и моторных функций (разд. 14.7 и 7.7) в настоящее время мы также рассматриваем **кору больших полушарий** как **большое ассоциативное запоминающее устройство**, где «собраны» все наши языковые и неязыковые знания и многие способности. «Мышление» состоит из согласованной передачи паттернов возбуждения между пирамидными клетками и их дендритами.

■■■ **«Местами», где происходит обучение и мышление,** прежде всего являются отростки (шипики) апикальных дендритов пирамидных клеток, большинство из которых пластично, т. е. может изменяться (разд. 10.3). Каждая пирамидная клетка связана с тысячами других, часто расположенных на большом расстоянии, пирамидных клеток, аксоны которых оканчиваются на апикальных дендритах I и II слоев (**рис. 8.2**, *внизу*).

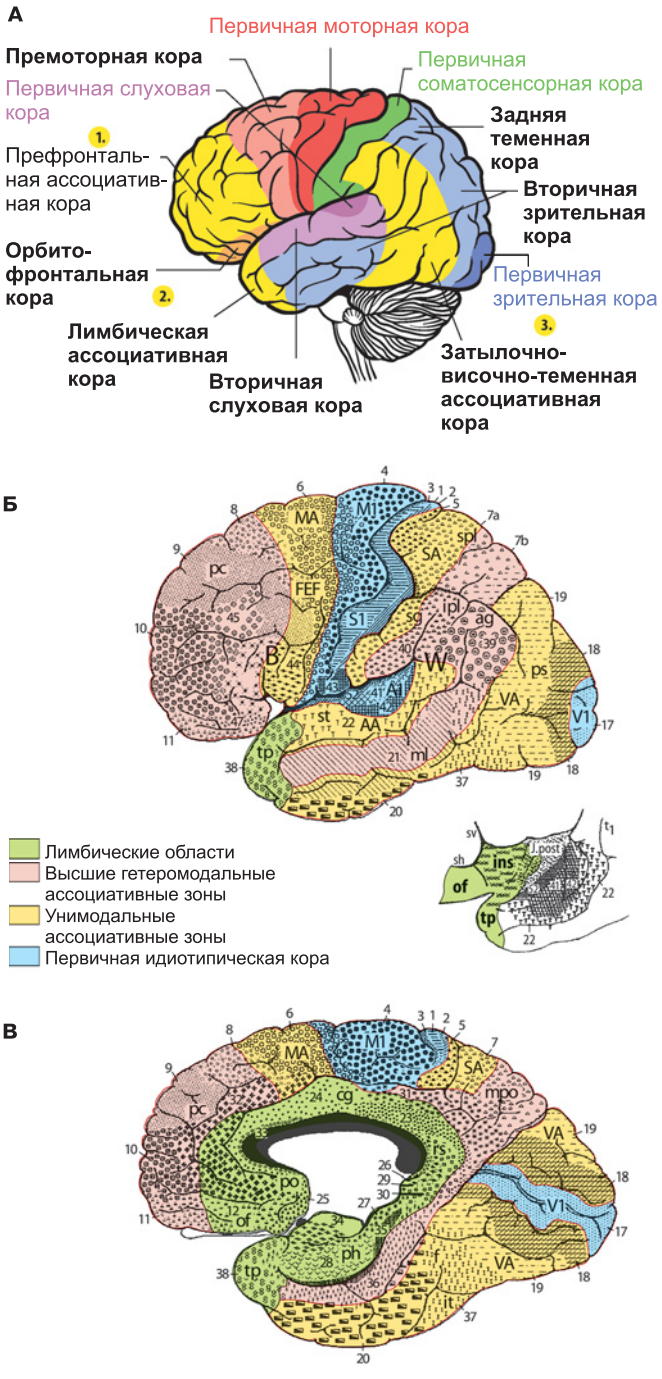



**Рис. 8.1. Кора больших полушарий головного мозга человека. А.** Схематичное изображение латеральной поверхности коры головного мозга человека с первичными и вторичными сенсорными и моторными областями, а также тремя ассоциативными областями коры. **Б**, **В.** Цитоархитектоническая карта коры по Бродману (различные геометрические символы) и четыре основные функциональные области коры (см. текст). Вид сверху с латеральной **(Б)** и медиальной **(В)** сторон. Вставка между Б и В показывает невидимые на Б и В участки префронтальной орбитальной области и височной доли. AA — слуховая ассоциативная кора; ag — угловая извилина; A1– первичная слуховая кора; B — зона Брока; cg — поясная извилина; f — веретенообразная извилина; FEF — фронтальное глазодвигательное поле; ins — островковая кора; ipl — нижняя теменная доля; it — нижняя височная доля; MA — моторная ассоциативная кора; mpo — медиальная височно-затылочная область; mt — медиальная височная извилина; M1 — первичная моторная кора; of — орбитофронтальная кора; pc — префронтальная кора; ph — парагиппокампальная область; po — обонятельное поле; ps — стриарная кора; rs — ретроспленальная область; SA — соматосенсорная ассоциативная кора; sp — надкраевая извилина; spl — верхняя теменная доля; st — верхняя височная извилина; S1 — первичная соматосенсорная область; tp — височный полюс; VA — зрительная ассоциативная кора; V1 — первичная зрительная кора; W — область Вернике

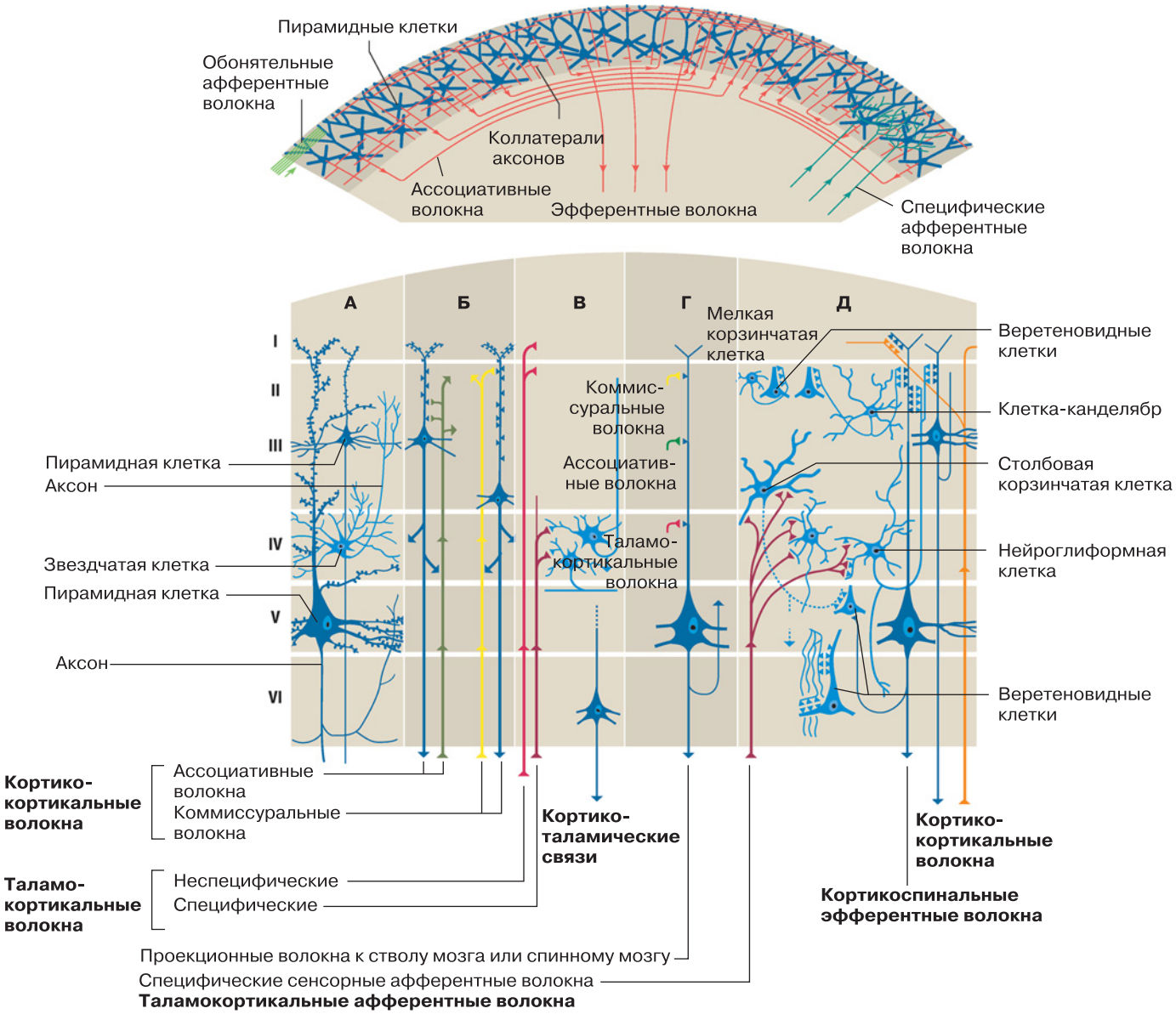



**Рис. 8.2. Строение слоев коры.** *Вверху*: принцип строения коры больших полушарий. Во всех слоях преобладают пирамидные клетки. Они связаны друг с другом коллатералями аксонов (обозначены *короткими штрихами*) или, на больших расстояниях, ассоциативными волокнами через белое вещество (*внизу*). Эфференты к другим частям центральной нервной системы и специфические афференты (*зеленые*) составляют лишь небольшой процент волокон. (По данным: Breitenberg и Schüz, 2001.) *Внизу*: кортикальные нейроны, схемы их переключений, афферентные и эфферентные волокна. Сильно упрощенное и схематичное изображение основы слоистой структуры коры больших полушарий. **А.** Расположение и вид двух основных типов кортикальных нейронов. **Б.** Соотношение входов и выходов кортикокортикальных связей (ассоциативные и коммиссуральные волокна). **В.** Характеристика таламокортикальных (неспецифических и специфических) и кортикоталамических связей. **Г.** Синаптические входы пирамидной клетки, аксон которой идет к субталамическим отделам мозга (ствол мозга, спинной мозг). **Д.** Краткий обзор кортикальных контуров

## *Слои коры*

**!** Кора состоит из шести слоев. Различают два основных типа клеток нейронов: пирамидные и звездчатые клетки.

Кора головного мозга человека состоит из параллельных поверхности слоев, содержащих тела нейронов, чередующихся со слоями, преимущественно образованными их аксонами. Поэтому на свежем срезе кора выглядит как полосатая, в основном шестислойная, структура.

**Нейроны коры** (**рис. 8.2,** *вверху*). Кора содержит большое количество различных нейронов, которые можно разделить на два основных типа, а именно на возбуждающие **пирамидные** и преимущественно тормозные (ингибиторные) **звездчатые** клетки.

- **Пирамидные клетки** составляют 80% всех нейронов. Они локально связаны коллатералями аксонов (рис. 8.2, *короткие штрихи*). Их аксоны большей частью (до 90%) идут к другим кортикальным областям: частично ипсилатерально как **ассоциативные волокна,** а частично контралатерально (к противоположному полушарию через мозолистое тело) как **коммиссуральные волокна**. Меньшая часть аксонов в виде **проекционных волокон** соединяет пирамидные клетки с другими частями нервной системы (например, с моторными центрами ствола мозга). Аксоны пирамидных клеток — единственные волокна, покидающие кору (аксонов, выходящих из коры, в 10 раз больше, чем аксонов, приходящих от органов чувств).
- **Звездчатые клетки** являются небольшими вставочными нейронами с большим количеством дендритов, которые не только не выходят из коры, но и встраиваются исключительно в локальные нейронные цепи.

Афференты, поступающие в кору (*показаны красным*), составляют лишь небольшую часть кортикальных волокон.

**Слоистая структура коры.** Кора состоит из **шести слоев**, расположение и связь которых имеют большое значение для понимания их функций (рис. 8.2, *внизу*). Специализированные входы от органов чувств проходят по таламическим волокнам в слои III, IV и V, в которых лежат тела пирамидных клеток. **Ассоциативные**, **коммиссуральные волокна** и неспецифические таламические волокна, ядра которых не ответственны за специфические сенсорные и моторные функции (разд. 14.7), напротив, направляются к дендритам I и II слоев. Важно отметить, что в слоях I–IV преимущественно оканчиваются афферентные волокна, а из слоев V и VI, наоборот, выходят эфферентные волокна.

### *Функциональные зоны неокортекса (новой коры)*

**!** Неокортекс по структуре и функциям разделяется на поля с однородной цитоархитектоникой, модули и колонки.

**Карты коры больших полушарий.** Несмотря на единство плана строения неокортекса, структура коры в отдельных областях может несколько отличаться. Даже на основе **цитоархитектоники**, т. е. плотности, расположения и формы нейронов, Бродманн (1909) разделил кору на 50 пронумерованных областей (полей) (рис. 8.1Б и В). Там же перечислены традиционные анатомически-функциональные обозначения отдельных областей коры.

- **Модули и колонки.** Гистологически обнаружить разделение полей на **функциональные субъединицы** довольно сложно. Однако физиологически их существование показано для множества различных областей, в первую очередь для первичных сенсорных. Так, выходы из правого и левого глаза заканчиваются в полосках шириной полмиллиметра в первичной зрительной коре левого и правого полушария соответственно. Нейроны, реагирующие на линии определенной ориентации, тоже группируются так, что на 0,5 мм$^2$ поверхности коры представлены все возможные ориентации (разд. 18.7). Подобные области обозначают как **модули** или **колонки**. Иногда колонками называют области еще меньшего размера, которые состоят из расположенных друг над другом нейронов со схожими физиологическими свойствами.

**Унимодальные, гетеромодальные и лимбические области коры.** Поля неокортекса можно разделить на три функционально различных типа: первичная и вторичная унимодальные области коры и гетеромодальные ассоциативные области. На рис. 8.1 первичные области представлены более темным цветом, а связанные с ними вторичные — более светлым. Слова «первичный» и «вторичный» отражают последовательность обработки информации в сенсорных системах (зрительной, слуховой, тактильной): после первичной (подготовительной) обработки информации происходит вторичная, более сложная. В системе произвольных движений последовательность обработки происходит в обратном порядке: премоторная кора (рис. 8.1А, *показано светло-красным*), затем первичная моторная кора (гл. 7).

Нейроны первичной идиотипической коры (*idio* — отдельный; рис. 8.1Б и В, *показано голубым*) реагируют только на одну модальность, тогда как нейронный ответ в унимодальных областях ассоциативной коры (рис. 8.1Б и В, *показано желтым*) и особенно в высших гетеромодальных ассоциативных областях (рис. 8.1Б и В, *показано розовым*) становится менее и менее специализированным, т. е. данные области контролируют не только обработку информации одной сенсорной модальности или одной двигательной функции (например, движениями определенной части тела или произвольным движением). Понятие «гетеромодальная ассоциативная кора» является синонимом к «мультимодальный» или «полимодальный». В качестве лимбических областей (рис. 8.1Б и В, *показано зеленым*) объединены все кортикальные элементы лимбической системы (гл. 11).

### *Мембранные потенциалы и медиаторы*

! Пирамидные клетки характеризуются высокой частотой разрядов. Кортикальные постсинаптические потенциалы могут продолжаться от нескольких миллисекунд до секунд; глутамат и ГАМК служат важнейшими возбуждающими или тормозными медиаторами.

**Потенциалы действия и покоя. Потенциал покоя** пирамидных клеток составляет от –50 до –80 мВ, амплитуда потенциала действия — от 60 до 100 мВ при длительности около 0,5–2 мс. **Потенциалы действия** генерируются на аксонном холмике нейрона и распространяются как на периферию, так и на сому и проксимальные дендриты. Так как после потенциала действия в этих нейронах не возникает следовый потенциал, частота следования разрядов в пирамидных клетках достигает 100 Гц. Пирамидные клетки являются возбуждающими, тогда как большинство звездчатых клеток оказывают тормозный эффект. Остальные звездчатые клетки по биофизическим свойствам сходны с пирамидными клетками.

**Синаптические потенциалы.** По сравнению с постсинаптическими потенциалами мотонейронов в спинном мозге (рис. 5.3А) кортикальные потенциалы значительно более длительные.

- **Возбуждающие постсинаптические потенциалы** (ВПСП) обычно характеризуются временем нарастания около нескольких миллисекунд и временем спада 10–30 мс. На апикальных дендритах регистрируют ВПСП, которые продолжаются в течение нескольких секунд. Если ВПСП возникают синхронно на множестве апикальных дендритов, то на поверхности черепа возникают **постоянные потенциалы** (*DC potentials*) или **медленные мозговые потенциалы** (*slow brain potentials*; разд. 9.4).
- **Тормозные постсинаптические потенциалы** (ТПСП) могут продолжаться до 70–150 мс. В спонтанно активной коре они имеют меньшую амплитуду, чем возбуждающие.

**Медиаторы.** Для пирамидных клеток характерно использование в качестве медиатора (нейротрансмиттера) возбуждающих аминокислот, прежде всего **глутамата**. Хотя большая часть звездчатых клеток выделяет тормозные медиаторы, некоторые возбуждающие звездчатые клетки содержат **нейропептиды** (холецистокинин, ВИП; разд. 5.2), а тормозные звездчатые клетки используют в качестве медиатора **γ-аминомасляную кислоту** (ГАМК). Многие из афферентных волокон содержат моноамины норадреналин и дофамин, другие — ацетилхолин, серотонин и гистамин. Оксид азота (NO) играет важную роль при продолжительной активации клеточных ансамблей (разд. 10.3).

### *Динамика нейронных ансамблей*

! Синхронизация и осцилляция электрической активности кортикальных нейронов и нейронных групп приводит к суммации возбуждения и, таким образом, к кодированию значения и образа из содержания восприятия и поведения.

**Отсутствующие «нейроны бабушки».** Активность отдельных нейронов не может объяснить все разнообразие наших переживаний и память. Отдельные нейроны на всех уровнях центральной нервной системы специализируются на определенных видах раздражителей (например, «угловые детекторы»; разд. 18.7), но восприятие лица или вазы (**рис. 8.3**) нельзя проследить до активации «клетки лица» или «клетки вазы»», так же как и восприятие бабушки не сводится к активации специализированного нейрона. Зрительная кора содержит недостаточное количество клеток для опознания бесконечного множества объектов, их видов с разных сторон и их значения. Это касается и других органов чувств, и двигательной системы. Чтобы отобразить внешний и внутренний мир, мозг должен выбрать другой путь, и это возможно только благодаря пластичному образованию и разъединению комбинаций связей между нейронами.

По-видимому, каждая пирамидная клетка связана с другой через синапс и получает всего несколько тысяч синаптических входов от других клеток. Поскольку эффекта активации отдельного синапса недостаточно для возбуждения клетки, для корректной передачи импульса необходим одновременный и синхронный выброс медиатора во многих синапсах.

**Нейронное представительство в виде клеточных ансамблей.** Кора большого головного мозга разрешила проблему представительства значимой информации (в отличие от изолированных точек, контрастов и т. д.) с помощью принципа **«общего конечного пути»** (конвергенции) и локальной ре-



**Рис. 8.3. Картинка-перевертыш.** Видно либо два лица в профиль, либо вазу

гуляции порога (разд. 10.3). Под **представительством** при этом понимается индивидуальная проекция всего поведения, мыслей и чувств как паттерна возбуждения нейронов. Таким образом, в основе конкретного переживания лежит активность группы возбужденных нервных клеток, синаптическая сила которых больше, чем в других нейронных связях. Чтобы синаптическая сила увеличилась достаточно, нейроны должны синхронно, т. е. одновременно, конвергировать на одной и той же группе синапсов. Такая группа называется клеточным ансамблем (*cell assembly*; разд. 10.3). По правилу Хебба синаптическая сила возрастает при **синхронной активации** (*association*) двух ранее не одновременно активированных клеток или клеточных ассоциаций (разд. 10.3). Тогда впоследствии возбуждения только одного элемента клеточного ансамбля будет достаточно, чтобы активировать весь ансамбль (*ignition*). Эти возбужденные связанные друг с другом клетки являются проекцией определенных ощущений, мыслей или эмоций.

**Когерентная активность клеточных ансамблей.** Один и тот же нейрон в разное время может участвовать в представлении различной информации. Индивидуальность представляемого объекта создается благодаря одновременной или тесно связанной активности отдельных нейронов в клеточном комплексе, когда их возбуждение достигает минимального порога (разд. 10.3). Рассмотрим рис. 8.3 в качестве иллюстрации этого принципа. В зависимости от направления взгляда мы видим вазу (направление взгляда от центра к краю) или лицо (взгляд от левого или правого края к центру). Когда мы закрываем центральные части рта и носа при первом взгляде, мы не видим лица; только одновременное возбуждение — сочетание лба, носа и рта ассоциативно активирует клеточный ансамбль «лицо». В прошлом лоб, нос и рот всегда появлялись вместе. Ассоциативное сходство реализуется в мозге как синхронный разряд ансамбля возбудимых связанных друг с другом нейронов. Эти ассоциативные группы связанных клеток проявляются в колебаниях возбуждения. Близко расположенные клеточные ансамбли (например, в первичных областях коры после появления стимула или его запоминания) демонстрируют высокочастотные колебания активности, в основном γ-волны (см. ниже), кроме того, встречаются и низкочастотные осцилляции. Поскольку колебания в коре преимущественно образуются благодаря петлям отрицательных обратных связей, при передаче импульса к наиболее удаленным частям клеточных ансамблей происходит задержка, и ритм замедляется. Такие **интервалы когерентности** в ходе спонтанной и вызванной активности мозга устанавливают целостность и стабильность нейронных (ментальных) представительств.

Например, было показано, что последовательности потенциалов действия в двух далеко друг от друга расположенных нейронах в зрительной коре при движении двух полос в одном и том же направлении сильно коррелируют. Когда одна полоса движется в противоположном направлении, т. е. единство образа движения разрушается, разряды клеток не коррелируют и колебания не развиваются. В клетках, принимающих участие в восприятии образа движения, возникают колебания с частотой от 40 Гц (рис. 8.6). Формирование когерентных и ритмически активных клеточных ансамблей усиливает их влияние на постсинаптические клетки и повышает значимость таких клеточных реакций и соответствующих им переживаний (Неврология внимания; разд. 9.4).

### Коротко

**Строение коры**

Кору больших полушарий можно разделить на первичные унимодальные сенсорные и моторные области, вторичные унимодальные области и гетеромодальные ассоциативные области.

Кора имеет слоистую структуру, причем одни слои преимущественно состоят из тел нейронов, а другие — из аксонов и дендритов. В результате образуется шесть слоев, содержащих два основных типа клеток:

- **Пирамидные клетки.** Большинство кортикальных нейронов относится к этому типу нервных клеток. Пирамидные клетки являются возбуждающими. Их аксоны идут к другим, ипсилатеральным (ассоциативные волокна) или контралатеральным (коммиссуральные волокна) областям коры. При этом каждая пирамидная клетка связана синапсами с тысячами других пирамидных клеток. Кроме того, их аксоны могут покидать кору в виде проекционных волокон.
- **Звездчатые клетки.** Составляют меньшую часть кортикальных нейронов. Звездчатые клетки в основном являются тормозными.

**Физиология коры**

**Синапсы пирамидных клеток** могут изменяться в зависимости от их активности (синаптическая пластичность). Это показывает значение коры как **ассоциативного запоминающего устройства**, т. е. в ней заложены знания и навыки, которые приобретаются в течение жизни и используются при мышлении.

**Кортикальные синаптические потенциалы** более длительны, чем потенциалы спинальных мотонейронов. Благодаря **синхронным и ритмическим возбуждающим постсинаптическим потенциалам** (ВПСП) нейронов граничащих областей мозга можно сопоставить смысл и образ когнитивных и эмоциональных представлений. Синхронные колебания этих вспышек активности в клеточных ансамблях поддерживают циркулирующее возбуждение, что обеспечивает сохранение информации на протяжении длительного времени.

## 8.2. Анализ электрической и магнитной активности головного мозга

### *Определение и методы регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электрокортикограммы (ЭКоГ)*

**!** Суммарную электрическую активность нейронов коры можно зарегистрировать с помощью электродов, присоединенных к коже головы или поверхности мозга.

**Отведение ЭЭГ и ЭКоГ.** Если прикрепить к коже головы в районе крыши черепа кнопочные серебряные электроды, то можно зарегистрировать непрерывные колебания потенциала между ними, причем как у человека, так и у других позвоночных. Данные колебания (**рис. 8.4**) называются **электроэнцефалограммой** (ЭЭГ). Их частота варьирует от 0,1 до 100 Гц, а амплитуда — от 1 до 100 мкВ.

При регистрации сигнала непосредственно с поверхности мозга (в экспериментах на животных или при нейрохирургическом вмешательстве) можно получить **электрокортикограмму (ЭКоГ)**. В этом случае колебания характеризуются большей амплитудой, лучшим воспроизведением частотного диапазона и более высокой локальной специфичностью. Отводить аналогичные колебания потенциала можно и от более глубоко расположенных структур мозга при использовании хирургически вживленных электродов.

**Область охвата ЭЭГ и ЭКоГ.** Отводящие электроды ЭЭГ расположены достаточно далеко от источников **ЭЭГ-токов** в коре. Соответственно амплитуда разности потенциалов, зарегистрированной при ЭЭГ, примерно в 100–1000 раз меньше амплитуды потенциалов, возникающих непосредственно в клетках. При **ЭКоГ**, т. е. при непосредственном отведении сигнала с поверхности коры, потенциалы в 10 раз больше, чем при измерениях с поверхности головы при неповрежденном черепе. В обоих случаях электроды отводят сигнал от большого количества клеток одновременно. Так, было посчитано, что электрод с площадью 1 мм$^2$, расположенный на поверхности коры, отводит сигнал приблизительно от 100 000 нейронов на глубине до 0,5 мм. При отведении с интактного черепа область охвата примерно в 10 раз больше. Уже из этого понятно, что на ЭЭГ могут возникать только волны большой амплитуды, когда существенная часть нейронов под электродом более или менее одновременно активируется, затормаживается или их активность синхронно колеблется.

### *Определение и методы регистрации магнитоэнцефалограммы (МЭГ)*

**!** С помощью магнитоэнцефалографии (МЭГ) можно зарегистрировать магнитные поля. Они возникают из-за электрической активности мозга.

Каждое движение электрических зарядов приводит к возникновению магнитного поля. Соответственно мозг тоже вырабатывает слабые магнитные поля (величина магнитной индукции меньше, чем у одной стомиллионной части электромагнитного поля Земли), которые можно зарегистрировать с помощью высокочувствительного прибора (охлаждаемый гелием **SQUID**, *superconducting quantum interference devices*) (**рис. 8.5**). Преимущество этого метода измерения по сравнению с ЭЭГ — его лучшее пространственное разрешение места возникновения кортикальной активности, так как магнитное поле не поглощается тканями и не рассеивается. Суммарная синхронная электрическая активность

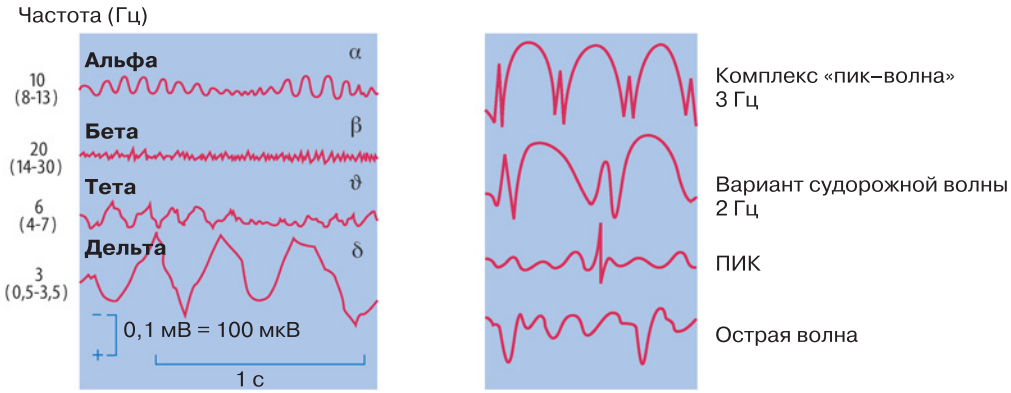



**Рис. 8.4. Основные формы ЭЭГ.** *Слева*: различные виды волн, которые могут появляться у здоровых людей. γ-Волны с частотой от 30–100 Гц не передаются, поскольку их амплитуда слишком мала. *Справа*: примеры судорожных потенциалов, которые регистрируют прежде всего при эпилепсии. Характерная последовательность быстрых и медленных волн в составе судорожного потенциала называется комплексом «пик–волна». Амплитуда колебаний может варьировать в зависимости от состояния ткани мозга

кортикальных нейронов, регистрируемая при помощи ЭЭГ, напротив, рассеивается из-за сопротивления мозговых оболочек, костей черепа и кожи головы, что приводит к регистрации сигнала на ЭКоГ с интенсивностью меньше, чем одна десятая от действительной активности клеток.

### *Функциональные состояния организма и их ЭЭГ- и МЭГ-корреляты*

**!** Частотные и амплитудные характеристики ЭЭГ и МЭГ отражают уровень бодрствования и интенсивность обработки информации в коре головного мозга.

**ЭЭГ и МЭГ в состоянии спокойного бодрствования.** Колебания, которые мы наблюдаем на ЭЭГ/МЭГ, не только следствие ритмических разрядов нейронов. Они осцилляторно их «запускают» и так влияют на формирование упорядоченных проекций в тканях мозга. Ритм, который доминирует у здорового взрослого в бодрствующем состоянии с закрытыми глазами и который особенно хорошо выражен в затылочной доле, имеет частоту 8–13 Гц (в среднем 10 Гц). Такие колебания называются **α-волнами** (альфа-волнами). Если в точке отведения волны ЭЭГ обладают примерно одинаковой частотой и амплитудой, то мы называем ее **синхронизированной ЭЭГ**; α-активность, как правило, бывает синхронизированной (рис. 8.4). Серии α-волн подавляются при выполнении задач на внимательность и память в тех областях мозга, которые участвуют в данных процессах, благодаря чему становится возможной концентрация на важном содержании информации.

**ЭЭГ и МЭГ при внимании и обучении.** Исчезновение α-волн при открывании глаз или при других сенсорных стимулах и умственной деятельности называется **блокадой α-ритма**. Вместо них возникают высокочастотные и низкоамплитудные **β-волны** (бета-волны) с характерной частотой

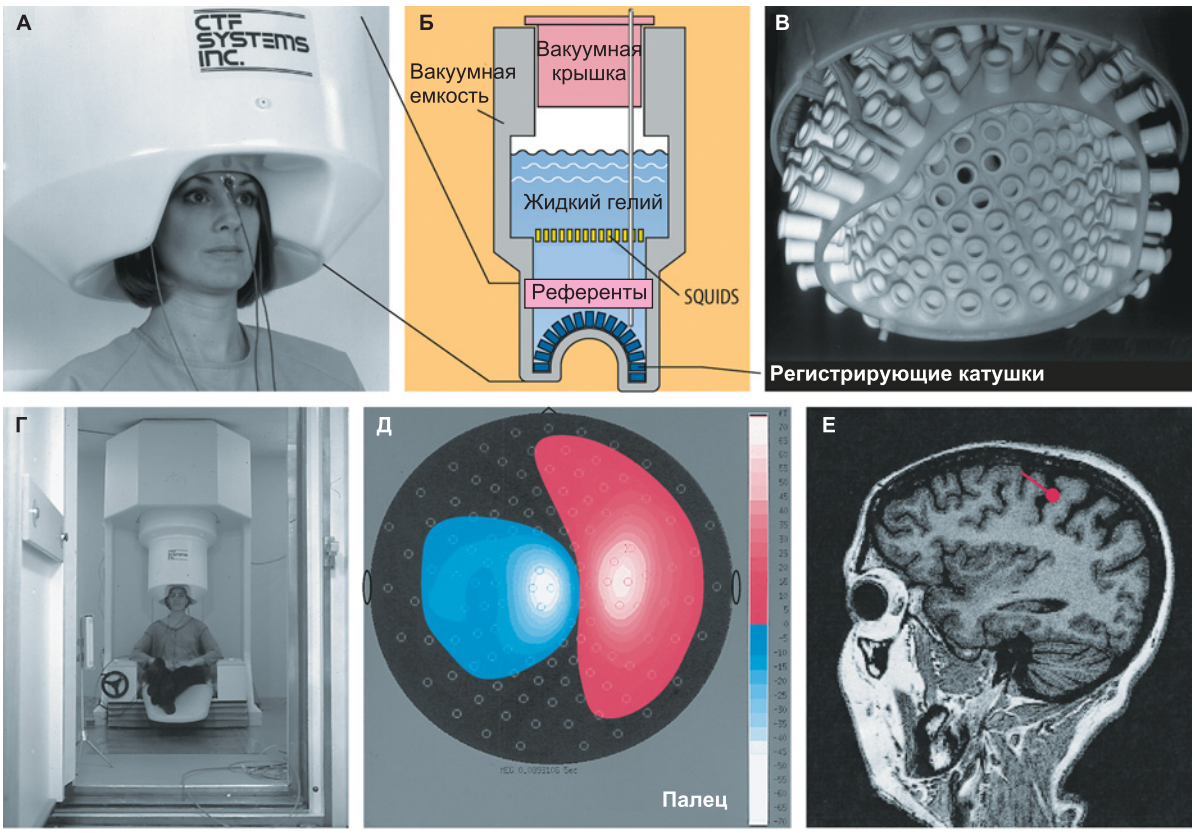



**Рис. 8.5. Магнитоэнцефалография (МЭГ).** Показана на примере МЭГ-системы со 150 каналами для всей поверхности головы. **А.** Датчик МЭГ (сосуд Дьюара). **Б.** Поперечное сечение сосуда Дьюара. Катушки регистрации и SQUID плавают в жидком гелии, так как SQUID развивает способность к детекции только при экстремально низких температурах. **В.** Катушки регистрации. **Г.** Типичный эксперимент. **Д.** Отведение магнитных полей после предъявления тактильного раздражителя пальцу левой руки. Магнитное поле, исходящее из головы через 80 мс после предъявления тактильного стимула, обозначено *голубым*; магнитное поле, возвращающееся в область головы, отмечено *красным*. **Е.** Локализация источника магнитного поля в постцентральной извилине (*красный диполь*) (см. текст). (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

13–30 Гц, в среднем 20 Гц (рис. 8.4). ЭЭГ и МЭГ в основном становятся менее регулярными, а измерения в разных точках отведения указывают на большие различия в амплитуде, частоте и фазовых характеристиках: ЭЭГ и МЭГ **десинхронизированы по сравнению с α- и θ(тета)-волнами**. Конечно, β- и γ-волны могут быть высокосинхронизированными в отдельных областях, если внутри области с равной частотой сменяются фазы возбуждения и торможения во многих клеточных ансамблях. Таким образом, между β- и γ-волнами есть только градуальные различия.

Волны с частотой более 30 Гц называют **γ-волнами** (гамма-волнами), они появляются при **процессах внимания и обучения**. Синхронизированные γ-колебания считают нейронной основой для образования ассоциативных связей между соседними популяциями клеток (*binding*; гл. 10), а низкие частоты указывают на связи между удаленными клеточными ансамблями. Оба процесса часто пересекаются, например во время глубокого сна, когда происходит сохранение информации в памяти.

**Сенсомоторный ритм (СМР).** В центральных сенсомоторных областях в состоянии двигательного покоя возникают регулярные ритмы с частотой 8–20 Гц, которые называются μ-ритмами и исчезают при движении или при представлении движения. Если они появляются во сне, то их называют **веретенами**.

**ЭЭГ и МЭГ во время сна.** Наряду с α-, β- и γ-волнами существует еще два других основных ЭЭГ-ритма с высокой амплитудой и низкой частотой, а именно **θ-волны** (4–7 Гц) и **δ-волны** (дельта-волны, 0,1–4 Гц; рис. 8.4). У взрослых они с небольшой амплитудой появляются во время бодрствования, а также наблюдаются, как описано в разд. 9.2, во время сна (рис. 9.4) и при патологических состояниях. В состоянии бодрствования встречаются низкоамплитудные θ-волны в передних отделах мозга, которые управляются гиппокампом и имеют значение для исследовательского поведения.

### *Применение ЭЭГ в клинических и психофизиологических целях*

**!** Основное применение ЭЭГ — это диагностика эпилепсии, определение смерти мозга и изучение взаимосвязи между активностью мозга и поведением.

**Клиническая диагностика.** Регистрация электрической активности головного мозга позволяет получить клинически важную информацию:

- при локализации и диагностике судорожных приступов (см. 8.1);
- при определении смерти мозга;
- при определении последствий отравления для активности мозга;
- при оценке глубины наркоза (анестезия);
- при исследовании лекарственных препаратов (фармакология);
- при оценке повреждений после нарушения кровообращения в мозге (неврология);
- при диагностике нарушений сна и внимания;
- при определении нарушений созревания мозга.

### 8.1. *Эпилепсия*

**Происхождение.** В основном при эпилепсии выделяют два вида приступов:

- **Парциальные (фокальные) приступы** берут свое начало в локальной группе нейронов. Они возникают из-за нарушения торможения в области гиперактивного эпилептического очага. Постоянная деполяризация нейронов в первую тоническую фазу называется проксимальной деполяризацией. Подразумевается, что ГАМКергическое торможение блокируется, в то время как активность рецепторов AMPA и NMDA сохраняется.
- **Генерализованные приступы** возникают из таламокортикальных циклов возбуждения и охватывают всю кору. При вторично генерализованном приступе эпилептическая активность распространяется от очага через таламус во многие области мозга. Во время тонической фазы мышцы сильно сокращаются, часто распрямляются, и пациент теряет сознание. В последующей клонической фазе активность ГАМК периодически возвращается, и нейроны начинают колебаться, что сопровождается, например, конвульсивными подергиваниями мышц. Нарушение тормозных интернейронов часто распространяется в отдаленные области мозга и вызывает там повторную гиперактивность.

**Терапия.** Лечение эпилепсии **противоэпилептическими лекарствами** зависит от типа приступов; во многих случаях эти вещества способствуют снижению возбудимости нейронов. Таким образом, 60–70% случаев эпилепсии можно лечить достаточно успешно. Однако парциальная (фокальная) и вторично генерализованная формы плохо или совсем не реагируют на лекарственные препараты. Если очаг четко локализован и не относится к областям, ответственным за поведение и мышление, то **хирургическое удаление очага** может привести к длительному улучшению. Благодаря отсутствию побочных эффектов, особенно успешным является **психофизиологическое лечение эпилепсии** путем тренировок, при котором пациенты учатся откликаться на свою мозговую электрическую активность и подавлять приступы, создавая положительные тормозящие медленные мозговые потенциалы или сенсомоторные ритмы (см. 10.2).

В качестве примеров патологически измененных волн ЭЭГ на рис. 8.4 (*справа*) представлены **судорожные потенциалы**, которые возникают прежде всего при **эпилептических припадках**. Типичные клинические симптомы (судороги, потеря сознания и т. д.) сочетаются с характерными резкими колебаниями потенциалов с высокой амплитудой (пароксизмальные деполяризации) в ЭЭГ. Это подтверждает, что кортикальные нейроны в момент припадка демонстрируют высоко синхронизированную активность, которая не возникает в физиологических условиях.

Изоэлектрическая ЭЭГ, т. е. ЭЭГ без какого-либо колебания, остающаяся неизменной на протяжении длительного времени, считается признаком **необратимой смерти мозга**.

**Психофизиология.** В психофизиологических исследованиях регистрация электрической и магнитной активности мозга является наиболее важным методологическим подходом к исследованию **взаимосвязей между активностью мозга и поведением** у людей. Поскольку процессы обработки информации в мозге отчасти происходят очень быстро и в основном в виде колебаний (в пределах миллисекундных интервалов), для их измерения необходимо высокое временно́е разрешение, которым не обладают методы визуализации (разд. 8.4). Электроэнцефалографические методы, несмотря на достаточное временно́е разрешение, также имеют недостаток, связанный с невозможностью точно определить локализацию данного колебания напряжения. ЭЭГ незаменима для определения различных фаз сна (разд. 9.2) и является важнейшим методом в области исследования сна. Впечатляющим примером возможностей МЭГ служит неинвазивное исследование активности мозга вынашиваемого ребенка с помощью МЭГ плода (см. 8.2).

### *Происхождение ЭЭГ и МЭГ*

> **!** ЭЭГ преимущественно возникает из-за внеклеточных токов, вызванных пирамидными клетками коры головного мозга, МЭГ связана с внутриклеточными токами.

**Источники волн ЭЭГ.** Электроэнцефалограмма отображает **возбуждающие синаптические потенциалы (ВПСП) пирамидных клеток**. Менее важную роль играют тормозные синаптические потенциалы (ТПСП) пирамидных клеток, поскольку при их возникновении внеклеточные потоки значительно меньше, чем при ВПСП. Вклад импульсной активности нейронов и глии в ЭЭГ (и в МЭГ) в нормальных условиях очень мал или отсутствует. Тем не менее глиальные клетки способны влиять на ритмы ЭЭГ/МЭГ, особенно на медленные, так как они участвуют в обмене веществ и влияют на возбудимость нейронов.

### 8.2. *Фетальная магнитоэнцефалограмма: осмотр мозга перед рождением*

**А.** Аппаратура для регистрации фетальной магнитоэнцефалограммы, которая позволяет без хирургического вмешательства или радиоактивного излучения измерить магнитные поля мозга плода и их изменения в ответ на простые зрительные и слуховые раздражители (через тело матери) начиная с 28-й недели беременности. **Б.** *Справа вверху*: зрительные реакции, включая исходящее из головы магнитное поле (*красное*) и входящее поле (*синее*). Между обоими полями расположен источник магнитной активности. Стоит отметить небольшой временно́й сдвиг реакции магнитного поля по сравнению с реакцией у взрослых, что свидетельствует об удивительно зрелом развитии мозга эмбриона к этому времени. *Слева*: положение плода определяется с помощью ультразвука.



**Полярность потенциалов ЭЭГ.** Различают два вида колебаний потенциала:

- **положительные колебания** потенциала в ЭЭГ (по соглашению отклонение потенциала вниз) обусловлены **возбуждающими синаптическими потенциалами**, возникают в более глубоких слоях (особенно в 4-м слое, куда проецируются специфические таламические афференты) и тормозными синаптическими потенциалами или уменьшением возбуждения в поверхностных слоях;
- **отрицательные колебания**, при которых наблюдается отклонение потенциала вверх, обеспечиваются возбуждением дендритов в верхних поверхностных слоях (через неспецифические таламические афференты, коммиссуральные и ассоциативные волокна). Тормозные синаптические потенциалы, напротив, наблюдаются в глубинных слоях коры.

**Источник волн МЭГ.** Магнитное поле всегда перпендикулярно по отношению к электрическому полю. Как описано выше, электрические потенциалы ЭЭГ возникают в пирамидных клетках, расположенных перпендикулярно поверхности коры. Следовательно, на МЭГ влияют только те магнитные волны, которые возникают благодаря активности нейронов, расположенных горизонтально («тангенциально») по отношению к поверхности коры. Это прежде всего клетки в бороздах коры головного мозга, составляющие 60% общей площади поверхности.

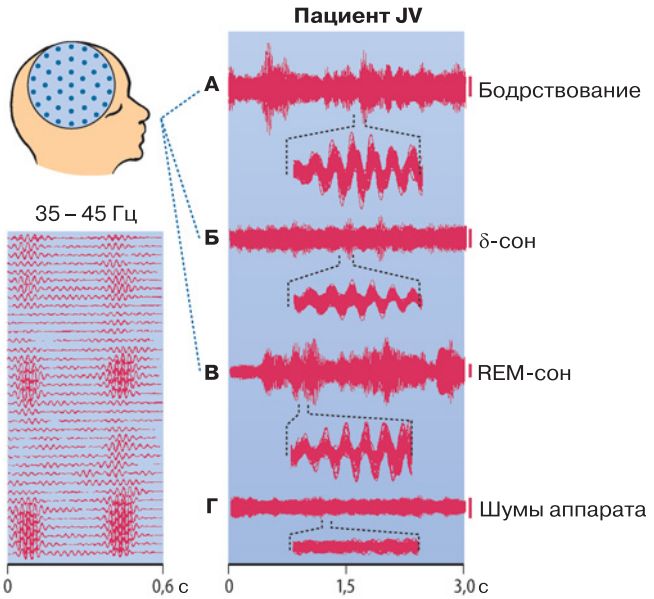



**Рис. 8.6. Колебания с частотой 40 Гц. А.** Состояние бодрствования. **Б.** Глубокий сон. **В.** REM-сон. **Г.** Фоновый шум прибора. Оригинальная запись колебаний кортикальных магнитных полей, зарегистрированная магнитоэнцефалографом (МЭГ) с 37 датчиками на правом полушарии мозга испытуемого (*на вставке слева вверху*). *Слева*: оригинальная запись с каждого датчика. *Справа*: суммированные колебания всех 37 датчиков. Под каждой суммированной МЭГ показан ее короткий отрезок длительностью 200 мс. Колебания более выражены в состоянии бодрствования и сна в фазу сновидений, тогда как во время глубокого сна (δ-сна) они редуцируются

Активность большей части извилин не учитывается, за исключением тех, которые располагаются горизонтально по отношению к датчикам, например извилины нижней височной доли.

**Разрешающая способность комбинации ЭЭГ/МЭГ.** При **комбинации двух способов измерения** источники активности коры можно локализовать с высокой точностью (до 2 мм). Ни один другой известный неинвазивный метод **регистрации нейронной активности** не дает сопоставимого пространственного и временно́го разрешения. Однако глубина проникновения МЭГ-волн ограничена несколькими сантиметрами, так что подкорковые структуры или глубоко залегающие складки коры (например, орбитофронтальную кору) нельзя исследовать таким образом, или это становится возможным только при специальных условиях.

В ЭЭГ глубина проникновения еще меньше (см. выше). При использовании нескольких способов измерения, ЭЭГ/МЭГ и фМРТ, можно оптимизировать пространственное и временно́е разрешение обоих методов.

**Колебания ЭЭГ и МЭГ.** Различные виды волн ЭЭГ и МЭГ предположительно образуются разными генераторами. И волны ЭЭГ, и вызванные потенциалы возникают в коре, однако их **ритм** и **синхронизация** могут быть «навязаны» клеткам коры далеко расположенными подкорковыми ядрами (*entrainment*).

Так, α-ритм будет передаваться от ритмически разряжающихся клеток-пейсмекеров таламуса в кору. Возникающий не как обычно во сне, но при напряженном внимании в передних областях коры, θ-ритм может быть вызван гиппокампом. Быстрые, от 30 до 80 Гц, пачки γ-волн, появляющиеся в ответ на значимые стимулы или слова, возникают непосредственно в коре в тесно связанных группах нейронов.

Ритмическое нарастание и спад возбуждения регулируют распространение потенциалов действия по ритмическим группам, **представительствам информации в ЦНС**.

**Гамма-ритмы.** Выше уже упоминались когерентные кортикальные колебания, необходимые для образования ассоциативной связи отдельного объекта с его образом, обладающим субъективным значением. На **рис. 8.6** показаны колебания магнитоэнцефалограммы с частотой 40 Гц у испытуемого в состоянии бодрствования (вверху), на стадии медленноволнового сна (разд. 9.2) и сна с быстрыми движениями глаз, во время которо-

го возникают сновидения (REM-сон; разд. 9.3). У людей в состоянии **бодрствования**, а также во время **REM-сна** (*rapid eye movement*), когда особенно сильно проявляются личные переживания, можно наблюдать регулярные колебания, которые регистрируются с небольшой временной задержкой во всех точках отведения. Во время «глубокого сна» их амплитуда меньше и перекрывается с отрицательными колебаниями δ-волн, так как в эту фазу тоже происходит накопление информации. REM-сон доминирует в пренатальный период; его можно зарегистрировать с помощью МЭГ плода (см. 8.2).

**Коротко**

**Происхождение ЭЭГ и МЭГ**

Основным источником колебаний потенциала, регистрируемого на ЭЭГ и МЭГ, служат возбуждающие синаптические потенциалы апикальных дендритов. Направление (полярность) колебаний потенциала зависит от того, в каком слое шестислойной коры возникает возбуждение или торможение и наблюдается при этом повышение или ослабление возбуждения.

Ритмическая деятельность нейронов коры может частично «навязываться» далеко расположенными подкорковыми ядрами.

**Методика**

- **ЭЭГ/ЭКоГ**: электрические колебания потенциала, возникающие в результате активности кортикальных нейронов, можно отводить с поверхности головы. Полученная запись называется электроэнцефалограммой (ЭЭГ). Если отведение потенциалов происходит непосредственно с поверхности мозга, получают электрокортикограмму (ЭКоГ).
- **МЭГ**: электрическая активность мозга индуцирует магнитное поле. Колебания магнитного поля можно зарегистрировать в виде магнитоэнцефалограммы (МЭГ).

Электроды ЭЭГ или датчики МЭГ регистрируют суммарную активность от нескольких сотен тысяч до миллионов активных синапсов.

**Частоты при различной мозговой активности**

С помощью ЭЭГ и МЭГ можно неинвазивно оценивать мозговую активность: ЭЭГ в покое (α-ритм) и особенно во сне (θ- и δ-ритмы) обычно имеет низкую частоту, тогда как в ответ на сенсорные раздражители и при внимательной умственной деятельности (β-ритмы), а также во время обучения (γ-ритмы) она в основном имеет высокую частоту.

**Клиническая картина и психофизиологические исследования**

При эпилептических припадках в ЭЭГ возникают судорожные потенциалы. Кроме того, ЭЭГ используется для определения смерти мозга. В дополнение к клиническому применению ЭЭГ и МЭГ являются важными методами психофизиологических исследований, например изучения сна.

## 8.3. Анализ деятельности головного мозга при помощи связанных с событиями потенциалов

### *Определение и регистрация ССП*

**!** До, во время и после сенсорного, моторного или психического события на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и магнитоэнцефалограмме (МЭГ) можно наблюдать специфические кортикальные потенциалы. Они называются связанными с событиями потенциалами мозга (ССП) или связанными с событиями магнитными полями.

**Регистрация ССП.** Связанные с событиями потенциалы имеют намного меньшую амплитуду, чем спонтанная ЭЭГ, которая накладывается на ССП как «шум», поэтому обычно их сложно увидеть невооруженным глазом. Для увеличения амплитуды сигнала можно использовать **методы суммации** (усреднения сигнала). В гл. 7 мы уже описывали потенциал ожидания, потенциал готовности и премоторной (предвигательной) позитивности в качестве примеров ССП при подготовке к движению и во время самого движения. Потенциалы, вызванные внешним стимулом или движением, не зависят от спонтанной активности, а изменяют фазовые отношения колебаний в клеточных ансамблях, участвующих в процессе, и, следовательно, влияют на переработку и распространение поступающей информации.

**Вызванные потенциалы.** Связанные с событиями потенциалы, которые можно регистрировать в ЦНС в ответ на сенсорный раздражитель периферических нервов, сенсорных путей или ядер, называют **вызванными потенциалами** (**ВП**).

На **рис. 8.7** представлен ход ССП, вызванного громким звуком (отметка 0 на шкале времени), о котором предупреждает сигнал тревоги (слева). Ранние компоненты до 60 мс называются **первичными** или **экзогенными**, поздние, после 60 мс, — **вторичными** или **эндогенными**. Обозначенные римскими цифрами компоненты являются **потенциалами ствола мозга** и показывают продвижение слуховой информации от первого синапса до таламуса (компоненты V и VI; рис. 8.7). Все последующие видимые компоненты отражают **специфические** стадии обработки информации, например P1- и N1-избирательное внимание, P2- и N2-процессы сравнения с содержимым памяти, P3-ориентация и согласование с памятью. Сигнал тревоги вызывает условную негативную волну (CNV, *contingent negative variation*) в качестве подготовки ко второму стимулу. N1 и P2 появляются слева на рисунке уже во время сигнала тревоги. Логарифмическая временная ось позволяет лучше различить ранние компоненты после второго, императивного слухового сигнала в правой части рисунка.

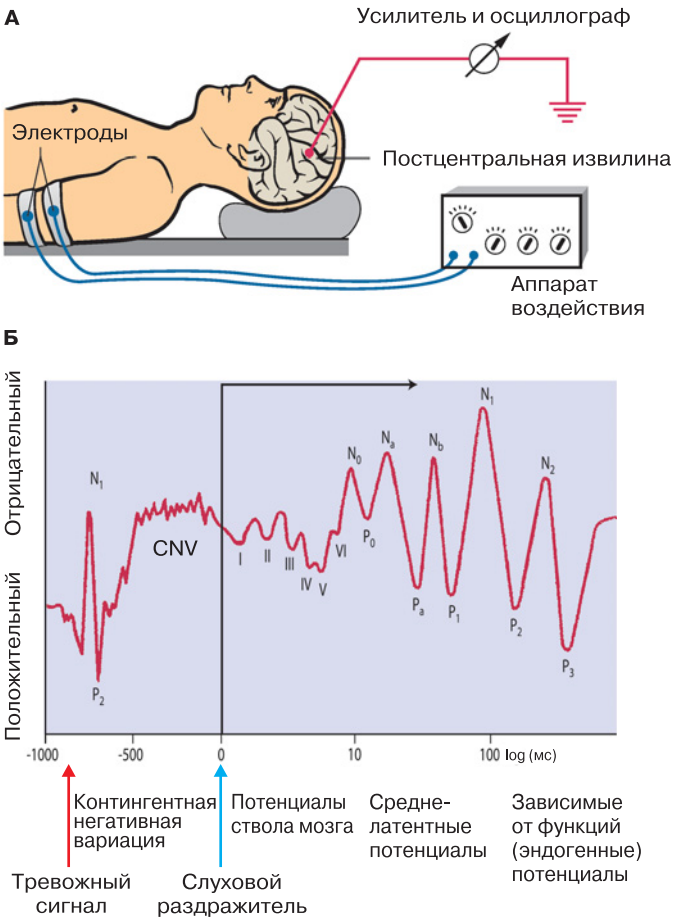



**Рис. 8.7. Связанные с событиями потенциалы (ССП). А.** Схема эксперимента. После предъявления звукового, тактильного (в данном случае раздражение предплечья электрическим током) или зрительного стимула регистрируется электрическая или магнитная реакция головного мозга. Ответ, как правило, суммируется после нескольких повторов для более эффективного выявления ССП. **Б.** Слуховой вызванный потенциал. Обратите внимание, что временная шкала логарифмическая (см. текст)

**Поздние компоненты ССП.** Сложные процессы обработки информации и планирования поведения отражены в поздних компонентах ССП (латентный период более 60 мс). Эти части потенциала, которые больше не зависят от физических стимулов и прежде всего связаны с психологически-субъективными процессами, мы называем **эндогенными связанными с событиями потенциалами** (в отличие от ранних экзогенных компонент). На рис. 9.9 представлены типичные эндогенные ССП.

### *Возникновение и клиническое применение ССП*

! ССП возникают в результате синхронной синаптической активности пирамидных клеток и их дендритов; целостность некоторых точек переключения и центров обработки информации слухового и зрительного анализаторов можно проверить с помощью слухового вызванного потенциала (СВП) или зрительного вызванного потенциала (ЗВП).

**Механизм возникновения.** Если говорить о механизме возникновения ССП (включая вызванные потенциалы), то наиболее распространенным является мнение, что они, как и ЭЭГ-ритмы, отражают синаптическую активность пирамидных клеток и их дендритов, а не импульсную активность (потенциалы действия) нейронов.

**Клиническое применение вызванных потенциалов.** В диагностических целях чаще всего используются вызванные потенциалы, индуцированные звуковым или зрительным стимулом. Каждый из **слуховых вызванных потенциалов (СВП)** или **зрительных вызванных потенциалов (ЗВП)** состоит из серии волн, которые генерируются на различных этапах проведения, а также в корковых центрах обработки информации слухового и зрительного анализаторов. Их можно использовать для проверки функциональности этих путей и центров, например, ЗВП можно использовать для диагностики и контроля прогрессирования определенных форм тугоухости у детей.

У людей, страдающих демиелинизирующими заболеваниями, например **рассеянным склерозом**, для контроля течения заболевания также используют вызванные потенциалы, чаще всего зрительные. Разрушение миелиновой оболочки аксонов приводит к замедлению проведения возбуждения, из-за чего латентные периоды различных компонентов зрительных вызванных потенциалов увеличиваются (см. 8.3).

## 8.3. *Мозговая активность при потере сознания и параличах*

Поздние связанные с событиями потенциалы отражают различные процессы переработки информации в зависимости от анатомического расположения, формы и временной задержки («компоненты»). Поэтому они применяются для диагностики наличия или отсутствия когнитивных процессов у пациентов при анестезии, потере сознания (коме и вегетативном состоянии) или синдроме замкнутого человека. Это особенно важно при синдроме замкнутого человека, поскольку пациенты полностью парализованы (например, после инсультов или боковом амиотрофическом склерозе (БАС), при котором отмирают все мотонейроны), но их сознание, эмоциональные и умственные способности могут быть не затронуты. Однако это сложно определить, поскольку такие пациенты не способны к проявлению признаков работы двигательной системы (например, движения глазами или издавание звуков). К примеру, пациенты с искусственной вентиляцией легких и полным параличом, вызванным полинейропатией,

в ответ на семантические ошибки, например слово «Берлин» в предложении «Столица Италии — Берлин», демонстрировали те же поздние ССП, что и здоровые. Для таких семантических ошибок характерны N400-компоненты, т. е. медленные отрицательные потенциалы через 400 мс после предъявления несоответствующего ряду содержания. Наличие потенциалов N400 у подобных пациентов доказывает, что их кора в состоянии перерабатывать сложную значимую информацию, хотя при этом они не могут ничего сообщить внешнему миру.

### *Постоянные потенциалы и медленные корковые потенциалы*

**!** Кортикальные постоянные потенциалы и медленные потенциалы мозга изменяются вместе с локальным изменением активности коры больших полушарий: изменение потенциала в более отрицательную сторону означает увеличение мозговой активности.

**Постоянные потенциалы.** При регистрации ЭЭГ с помощью усилителя постоянного тока можно наблюдать постоянную поверхностно-отрицательную разность потенциалов порядка нескольких милливольт между электродом на поверхности черепа или коры больших полушарий и индифферентным электродом (например, закрепленным на ухе). Эти **постоянные**, или **стационарные, потенциалы** становятся более положительными во время перехода ко сну, тогда как при пробуждении, наоборот, оказываются более отрицательными.

**Медленные корковые потенциалы.** Постоянные потенциалы необходимо отличать от медленных корковых потенциалов (МКП) — локальных медленных сдвигов потенциала на поверхности черепа длительностью от 200 мс до нескольких секунд. Они генерируются апикальными дендритами. Здесь изменение потенциала в более отрицательную сторону проявляется, когда новые сложные ситуации или психические состояния предъявляют дополнительные требования к мозгу (рис. 8.9, 9.7–9.9). Отклонение в более отрицательную сторону свидетельствует об увеличении синаптического возбуждения близких к поверхности дендритов пирамидных клеток. Сигналы от неспецифических таламических и ретикулярных афферентов (восходящая возбуждающая ретикулярная система), а также от других кортикальных областей облегчают возникновение потенциалов действия в пирамидных клетках. Таким образом, изменение потенциала верхних кортикальных слоев в более отрицательную сторону является электрофизиологическим проявлением мобилизации соответствующей области.

**Коротко**

**Возникновение ССП**

ССП отражают синхронную синаптическую активность пирамидных клеток и их дендритов.

**Методика:** сенсорные, моторные и психические события приводят к изменениям электроэнцефалограммы. Из-за их небольшой амплитуды ССП, как правило, обнаруживаются только после суммации (усреднения) большого количества записей ЭЭГ.

**Применение ССП**

Одним из видов ССП являются вызванные потенциалы, проявляющиеся после соматосенсорного, слухового или зрительного сигнала, которые широко используются для диагностики в клинической нейрофизиологии и психологии. Они называются также экзогенными потенциалами, поскольку их форма и продолжительность зависят от внешних раздражителей.

Поздние компоненты связанных с событиями потенциалов называются эндогенными, так как в основном зависят от психических процессов.

Медленные отрицательные изменения потенциалов (длящиеся больше 200 мс) и постоянные потенциалы отражают деполяризацию и мобилизацию расположенного под электродом участка коры, положительные изменения связаны с ослаблением возбуждения нейронов.

## 8.4. Способы визуализации функциональной активности головного мозга

### *Физиологические основы*

**!** Если мозг, находящийся в состоянии сна, обладает высоким уровнем метаболизма, то при увеличении активности нейронов интенсивность обмена веществ возрастает еще сильнее, что, в свою очередь, вызывает увеличение местного кровотока; его измерение позволяет установить тесную связь между психической и нейронной видами активности.

**Потребление $O_2$ в покое.** Из приблизительно 250 мл кислорода, потребляемого человеком в состоянии покоя в минуту, мозг тратит на метаболизм нейронов и глиальных клеток непропорционально высокую по отношению к своей массе долю — 20%, т. е. 50 мл/мин. При этом большая часть затрат приходится на кору больших полушарий, которая потребляет примерно 8 мл кислорода на 100 г ткани в минуту. В расположенном под ней белом веществе потребление кислорода, напротив, составляет около 1 мл на 100 г/мин. Высокая **потребность в кислороде коры больших полушарий** выражается в том, что прекращение траспорта кис-

лорода и кровообращения (например, из-за остановки сердца или дыхания) приводит к потере сознания уже спустя 8–12 мин. Через 8–12 мин мозг необратимо повреждается (сравните с различными условиями при ишемии и аноксии; разд. 36.3).

**Потребление $O_2$ и кровоток при возросшей нейронной активности.** Кора больших полушарий не только испытывает высокую базовую потребность в поступлении кислорода (и глюкозы!), но и реагирует на любую дополнительную активность в определенной области мозга, в течение секунд вызывая повышенный расход кислорода и соответственно интенсивное выделение метаболитов. Метаболиты, в свою очередь, расширяют локальные артериолы, что в результате приводит к увеличению местного кровотока.

**Взаимосвязь кровотока и функции.** Нет никаких сомнений, что любая специальная деятельность мозга, связанная с восприятием (сенсорная), моторная или состоящая из определенных форм мышления, благодаря увеличению активности нейронов и, следовательно, усилению их метаболизма, приводит к локальному расширению сосудов и соответственно увеличению кровотока.

По-видимому, обратное также верно: без постоянного притока энергии, способного усиливаться в случае увеличения активности, нейроны не могут функционировать. Это касается всех нейронов, в том числе тех, активность которых неразрывно связана с психическими переживаниями (например, при умственной деятельности). Подтверждением тому служат данные осмотра бессознательных, коматозных пациентов или пациентов на поздней стадии деменции, у которых нарушение сенсорных, моторных и умственных процессов всегда сопровождается соответствующим снижением общего и регионального кровообращения. Кроме того, одновременная регистрация электрической активности мозга и кровотока (или сигнала BOLD; см. ниже) показала высокую корреляцию между ними.

### *Измерение мозгового кровотока при помощи радиоизотопов*

**!** Если ввести в кровяное русло слабо радиоактивное вещество, можно измерить мозговой кровоток в различных областях, определяя уровень интенсивности радиоактивного излучения.

**Радиоактивное измерение регионарного мозгового кровотока.** Усиление кровотока можно зарегистрировать с помощью измерения регионарного кровотока путем введения слабо и кратковременно радиоактивного благородного газа в кровяное русло. Его наличие в различных областях мозга определяется подсоединенным к голове счетчиком Гейгера. Интенсивность излучения при этом напрямую зависит от локального кровотока в данной области мозга, который можно рассчитать, исходя из общего потребления мозгом кислорода и распределения излучения.

■■■ На **рис. 8.8** представлены результаты измерения мозгового кровотока в левом полушарии здоровых испытуемых. В покое кровоток в лобных долях значительно интенсивнее, чем в других участках мозга. Безболезненное раздражение кожи на правой руке (прикосновение) незначительно изменяет общую картину мозгового кровотока. При слабом болезненном раздражителе (боли) общее кровоснабжение значительно увеличивается (в процентном соотношении на каждой проекции мозга), особенно в постцентральных областях, в которых происходит обработка болевого сигнала. При произвольном ритмическом раскрывании и закрывании кисти правой руки (движении руки) общее кровоснабжение также усиливается: одновременно повышается локальный кровоток в левой премоторной, моторной и соматосенсорной постцентральной извилине и прилегающих частях теменной доли. Речь и чтение вызывают Z-образное распределение максимального кровотока в левом полушарии, которое при чтении распространяется до зрительных центров затылочной доли. При тестах на мышление и устном счете общее кровоснабжение повышается, а максимальный кровоток наблюдается спереди и сзади от центральной борозды, а также в нижних частях левой теменной и лобной долей.

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).** Аналогичный метод, при котором регистрируются выделяемые радиоизотопами позитроны, называется позитронно-эмиссионной томографией. Радиоактивное мечение глюкозы, кислорода и других веществ, транспортируемых кровью, позволяет выявить различные аспекты метаболизма головного мозга, которые сильно коррелируют с локальным кровотоком или его объемом.

Для ПЭТ используются радиоизотопы биологически важных атомов ($^{18}F$, $^{15}O$, $^{13}N$, $^{11}C$), которые высвобождают позитроны. Позитроны накапливаются в активных участках мозга и после небольшого пробега (2–8 мм) сталкиваются с электроном. Эта реакция приводит к уничтожению (разрушению) обеих частичек с испусканием двух γ-квантов под углом ровно 180°. γ-Кванты улавливаются детекторами фотонов, расположенными вокруг головы, причем одна точка измерения регистрируется только тогда, когда два прямо противоположных детектора активируются одновременно. Интенсивность распада больше на участках с высокой мозговой активностью. При включении вышеуказанных изотопов в такие вещества, как вода, глюкоза или аминокислоты, можно измерить их распределение в мозге. Пространственное разрешение ПЭТ составляет около 4–8 мм, временное — около 1 с. Поскольку используемые изотопы имеют короткий период полураспада, циклотрон, необходимый для их создания, должен находиться в непосредственной близости. По данной причине этот метод является очень дорогостоящим.

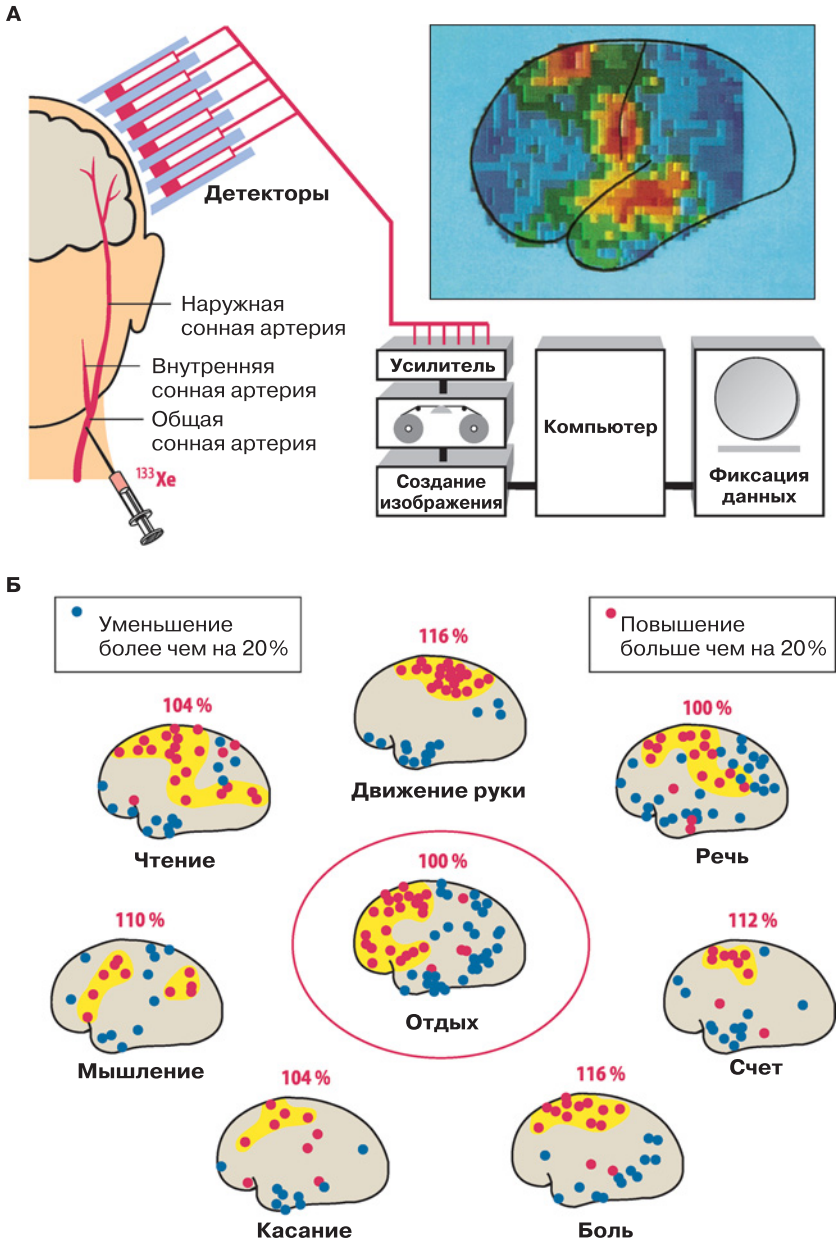



**Рис. 8.8. Измерение регионального церебрального кровотока. Радиоактивный ксенон вводится артериально или вдыхается. А.** Общая схема эксперимента. **Б.** Максимальные и минимальные значения регионального мозгового кровотока на доминантной по речи стороне (*левой*) в покое и при семи различных видах активности. Общий мозговой кровоток в покое был принят за 100%. Показаны только те области, в которых кровоток был увеличен более чем на 20% (*закрашенные красные круги с желтым фоном*) или был уменьшен более чем на 20% (*синие круги*). Вставка *справа сверху* на части А показывает изменения кровотока при устном счете на цветной компьютерной схеме (повышенная активность отмечена *красным*). (По данным: Ingvar и Lassen, 1977.)

### *Магнитно-резонансная томография и функциональная магнитно-резонансная томография*

! Магнитно-резонансная томография (МРТ, также называемая ЯМР-томографией) является физическим методом для отображения структур организма. Функциональная МРТ (фМРТ) позволяет наблюдать изменение активности различных областей мозга во времени.

**ЯМР-томография, или магнитно-резонансная томография.** Этот стандартный метод в физике и химии используется для выяснения химической структуры биологически интересных молекул. В нейробиологических исследова-

ниях его стали применять сравнительно недавно (**рис. 8.9**).

Большое преимущество МРТ и фМРТ по сравнению с ЭЭГ и МЭГ — возможность визуализации всего мозга, а не только коры, с точностью до 1–3 мм. Временное разрешение фМРТ тем не менее значительно хуже, чем ЭЭГ и МЭГ: мозговые процессы выявляются с задержкой в 2–6 с.

**Физические основы МРТ.** В этом методе используется известное с 1946 г. явление ядерно-магнитного резонанса для определения плотности и времени релаксации возбужденных электромагнитными волнами ядер водорода (протонов) в человеческом организме. Оба параметра (плотность и периоды релаксации) могут быть показаны в соответствии с локализацией путем визуализации.

**МРТ** основана на главном принципе собственного момента импульса (спина) заряженных частиц, причем водород ($H^+$) имеет наибольший магнитный момент. При приложении внешнего магнитного поля, равного от 1 до 7 Тл, отклонение от изначальной ориентации частиц приводит к прецессии (вращению) вокруг оси поля. (Угловая скорость ядерной прецессии при этом пропорциональна напряженности поля.) Протоны вращаются вокруг своей оси в определенном вертикальном или горизонтальном направлении.

**Импульсный магнитно-ядерный резонанс.** В этом методе синхронизацию протонов нарушают при помощи высокочастотного импульса, частота которого совпадает с частотой ядерной прецессии. Уменьшение углового момента, т. е. времени релаксации после окончания высокочастотного импульса, зависит от плотности расположения молекул в ткани (рис. 8.9А) (например, гироскоп вращается в воде не так, как в воздухе). Если фоновое магнитное поле сильно варьирует в измеряемом объеме (например, в мозге), но экстремум наблюдается в одной точке, то детектор ядерного резонанса можно настроить на частоту прецессии экстремума, что позволяет получать только сигналы ядерного резонанса, исходящие из окружения «чувствительной точки». Разрешение изображения ограничено тепловым шумом и затуханием сигнала из-за магнитной проницаемости человеческого тела. Поскольку время, необходимое для отдельных проекций, составляет несколько секунд или доли секунды, можно визуализировать сравнительно быстрые изменения в мозговой активности (в зависимости от времени релаксации) (фМРТ). Медицинский риск использования МРТ при напряженности поля до 7 Тл неизвестен.

**BOLD-ответ.** Физиологические основы реакции фМРТ-ответа можно наблюдать на BOLD-реакции; BOLD означает зависимость от уровня кислорода в крови (blood oxygen level dependent), т. е. это оценка активности нейронов по усилению метаболизма, вызывающего приток насыщенной кислородом крови: когда область активна, к ней поступает больше обогащенной кислородом крови. Поскольку обогащенная кислородом кровь является менее парамагнитной, вращающиеся (прецессирующие) протоны после отключения магнитного поля возвращаются в исходное состояние медленнее, так что магнитный резонанс выбранных радиочастотных импульсов продолжается дольше, а сигнал оказывается сильнее.

При одновременном отведении от активированного участка нейронной активности сигнал фМРТ-BOLD хорошо коррелирует с локальными синаптическими потенциалами на дендритах и плохо — с потенциалами действия на выходе из клеток. На рис. 8.9Б представлена тесная взаимосвязь между медленными потенциалами мозга у человека и одновременно регистрируемым сигналом BOLD. Хотя BOLD-сигнал проявляется с замедлением в 3 с после начала нейронной активности, кортикальная негативация (отклонение в более отрицательную сторону), основанная на деполяризации апикальных дендритов (разд. 5.6), вызывает усиление BOLD-сигнала. Кортикальная позитивация (снижение деполяризации апикальных дендритов) соответственно приводит к снижению метаболической активности.

### *Транскраниальная магнитная стимуляция*

**!** Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) позволяет проводить анатомически локальное неинвазивное раздражение коры и наблюдать вызванные им функциональные изменения.

При ТМС целевую область мозга раздражают при помощи магнитного импульса длительностью меньше 1 мс, но с высокой напряженностью поля, равной 1–2 Тл. Для этого над областью помещают электромагнитную катушку и проводят стимуляцию с помощью однократных или повторяющихся импульсов (пТМС). Однократный импульс приводит к сильному кратковременному возбуждению расположенного под катушкой участка и, например, при возбуждении первичной моторной коры вызывает непроизвольное сокращение связанной с ней мышцы. Путем раздражения многих соседних участков данной области мозга можно составить карты возбудимости этой области. На них наносятся те участки мозга, на которых наблюдается кратковременное возбуждение после действия магнитного импульса. В данном случае ТМС представляет собой еще один метод визуализации.

Влияние на когнитивные функции (например, при стимуляции ассоциативных зон) приводит к кратковременному обратимому прекращению активности участка и соответствующей мыслительной функции. Таким образом, по крайней мере, в коре, моторные и когнитивные функции могут подвергаться локальному воздействию без операционного вмешательства. Повторяющиеся ТМС с частотой 20 Гц приводят к ДВП-подобной (долговременная потенциация; гл. 5 и разд. 10.3), часто продолжающейся в течение нескольких минут деполяризации и возбуждению области; раздражение с частотой ниже 1 Гц приводит к ДВД-подобному (долговременная депрессия) подавлению мозговой активности. В отличие от всех других описанных методов регистрации мозговой активности ТМС позволяет

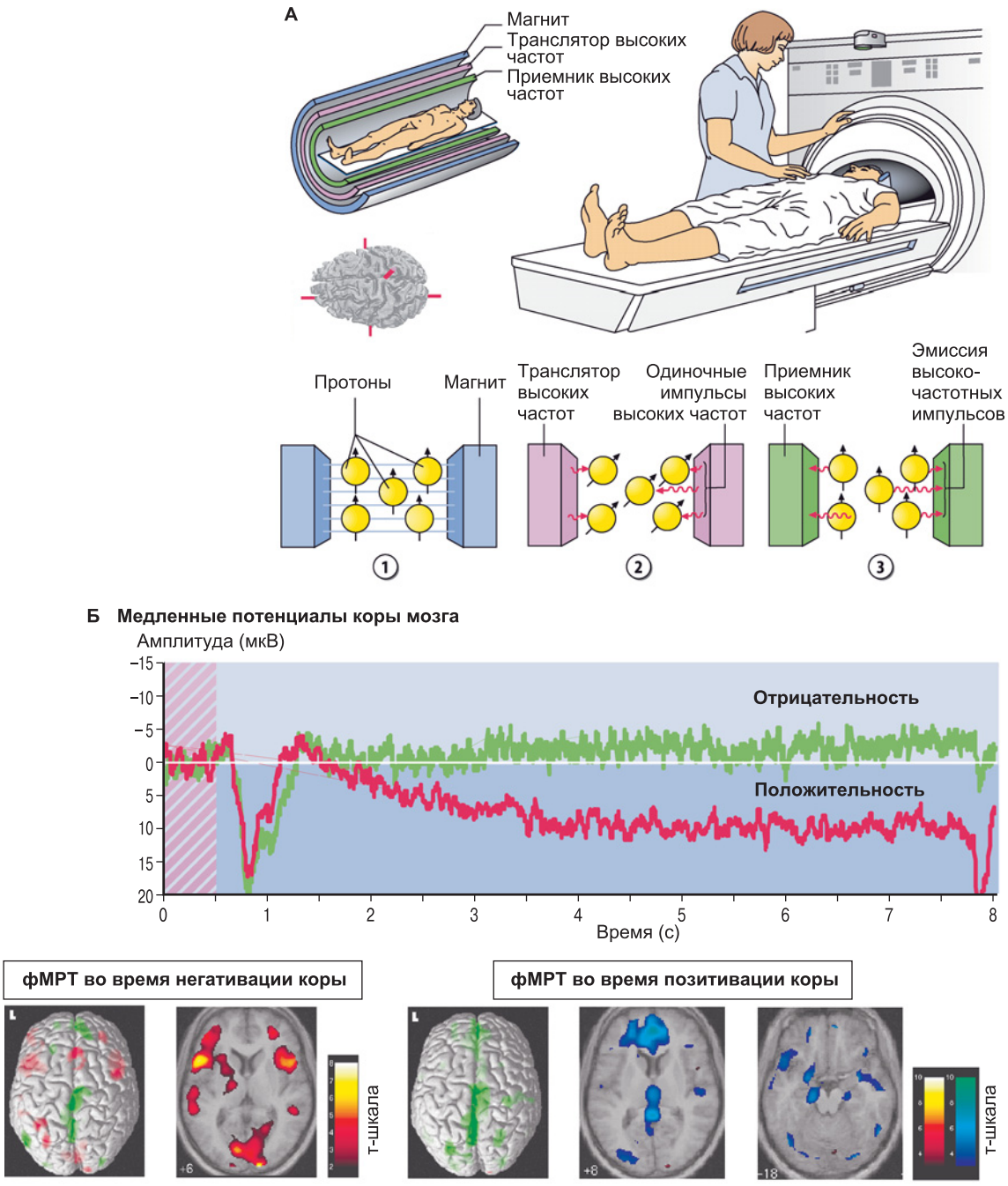



**Рис. 8.9. Магнитно-резонансная томография. А.** Схема метода. Пациент окружен электромагнитами, генерирующими сильные магнитные поля (1–10 Тл). Радиочастотный импульс полей вызывает изменение ориентации ядер атомов водорода, которые накапливаются в хорошо перфузируемых тканях. Ядра $H^+$ (протоны) обычно разнонаправлены, магнитное поле ориентирует их параллельно (1). Интенсивные радиоимпульсы высокой частоты достигают протонов (2). Через несколько секунд после отключения магнитного поля протоны возвращаются в исходное положение и при этом испускают слабые высокочастотные радиоволны, которые регистрируются чувствительным приемником (3). **Б.** *Вверху*: медленные кортикальные ССП мозга, усредненные данные от нескольких испытуемых. *Внизу*: реакция фМРТ-BOLD во время потенциала кортикальной негативации (возбуждение) или торможения (позитивация). Области, помеченные *красным* и *желтым*, соответствуют активации, окрашенные *синим* и *зеленым*, обозначают деактивацию. Во время кортикальной негативации активны прежде всего таламус, префронтальная кора, передняя поясная кора и дополнительные моторные области коры — основные зоны, участвующие в контроле внимания. При позитивации происходит уменьшение метаболического снабжения этих областей, а также медиального таламуса и гиппокампа, и активация тормозящих областей, таких как некоторые части базальных ганглиев (не представлены на выбранном участке). (Снимки сделаны авторами.)

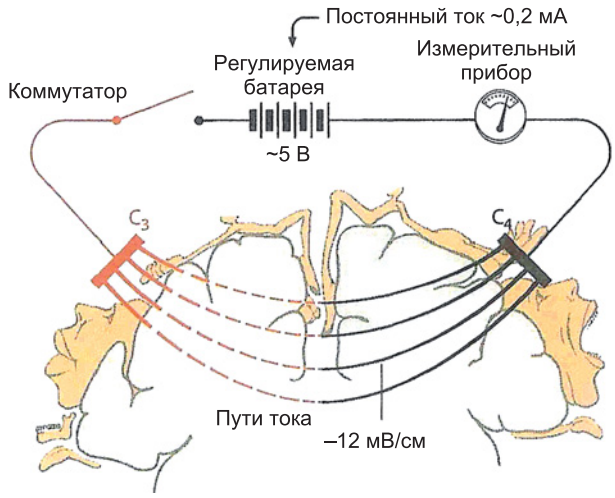



**Рис. 8.10. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).** Эксперимент по влиянию произвольных решений на руки. Создание положительного поля на аноде приводит к негативации и возбуждению областей мозга, создание отрицательного поля на катоде — к торможению. Это предположительно связано с тем, что положительное поле служит дополнительным стимулом к ориентации кортикальных диполей в сторону отрицательно заряженной поверхности (возбуждению)

определить причины измененных мозговых процессов и нарушения поведения, которые будут изменяться (зависимая переменная) под влиянием магнитных импульсов (независимая переменная).

**Транскраниальная стимуляция постоянным током** (tDCS). Как описано выше для ССП и медленных потенциалов мозга, внешние постоянные токи силой несколько мА, приложенные к крыше черепа, можно использовать для изменения активности нижележащих тканей мозга, а также для индукции изменений поведения (**рис. 8.10**).

### Коротко

**Физиологические основы методов визуализации**

Активность определенных участков мозга связана с потреблением ими $O_2$ и, таким образом, с кровоснабжением этих областей. На этой корреляции основаны различные методы визуализации.

**Современные методы измерения**

- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ): при помощи этого метода можно визуализировать различные аспекты метаболизма головного мозга путем радиоактивного маркирования веществ, транспортируемых кровью. Так можно обнаружить нейрохимические изменения, например концентрации нейромедиаторов.
- Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ): активные участки мозга визуализируются в виде областей с интенсивным метаболизмом.
- Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS): в данном методе интересующую область коры локально раздражают. Далее наблюдают вызванные этим функциональные изменения.

## Литература

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Braitenberg V, Schüz A (2006) Allgemeine Neuroanatomie. In: Schmidt RF, Schaible H-G (Hrsg) Neuro- und Sinnesphysiologie, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Buzsàki G (2006) Rythms of the Brain. Oxford University Press, Oxford.

Gross CG (2002) Genealogy of the «grandmother cell». Neuroscientist 8: 512–518

Ingvar DM, Lassen L (1977) Cerebral function metabolism and circulation. Acta Neurol Scand 55, Suppl 44

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds) (2000) Principles of neural science, 4th edn. Elsevier, New York

Llinas R, Ribary U (1993) Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. Proc Natl Acad Sci USA 90: 2078–2081

Logothetis NK, Pauls J, Augath MA, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 412: 150–157

Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N, Lutzenberger W (1989) Slow brain potentials and behavior, 2nd edn. Urban & Schwartzenberg, Baltimore

# Глава 9

# Ритм сна–бодрствования и внимание

*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

## Введение

В 1984 г. на фабрике пестицидов фирмы Юнион Карбайд в Бхопале (Индия) произошла утечка большого количества цианистого газа, из-за чего погибло больше 15 000 человек. Несчастный случай произошел между 3 и 5 ч утра. Реактор в Чернобыле взорвался в 1986 г. около 3 ч утра во время проверки безопасности, когда технический персонал пропустил сигналы тревоги. В реакторе на Три-Майл Айленд вблизи Харрисберга (Пенсильвания, США) в 1979 г. около 4 ч утра произошел перегрев, который удалось остановить лишь незадолго до взрыва. Аварийный выключатель был закрыт листом бумаги, а обслуживающая смена только что заступила. Известно, что большинство людей рождаются в промежутке между 3 и 5 ч утра и умирают примерно в это же время. Большинство врачебных ошибок при операциях, а также аварийных ситуаций происходят между 3 и 5 ч утра. Эту статистику можно было бы продолжить, и она показывает, какое сильное воздействие оказывают физиологические и психологические ритмы смены дня и ночи.

## 9.1. Циркадианная периодичность как основа ритма сна и бодрствования

### *Циркадианные часы*

! Чередование различных стадий сна и бодрствования управляется внутренними часами, которые обладают циркадианной периодичностью и синхронизируются с 24-часовым внешним ритмом так называемыми временны́ми указателями.

**Внутренние часы.** Даже если люди полностью изолированы от внешнего мира, у них наблюдается стабильный ритм сна и бодрствования. Эта периодичность примерно соответствует естественной продолжительности суток. При изоляции от внешнего мира такая **свободно** текущая **циркадианная периодичность** остается сохранной в течение месяцев. В условиях изоляции, длящейся более суток, у некоторых людей циркадианная периодичность удлиняется или сокращается вследствие того, что их собственные внутренние часы идут слишком медленно или слишком быстро. Однако внутренние часы существуют не только для сна и бодрствования, но и для многих других функций организма. Эти часы часто синхронизируются друг с другом. Однако без внешних временны́х указателей (см. ниже) их взаимная связь может распасться.

Циркадианный ритм сна–бодрствования и многие связанные с ним ритмы физиологических и психологических функций управляются **эндогенными генераторами** (внутренними часами) в центральной нервной системе (ЦНС). Эти внутренние часы состоят из нейронов, мембрана которых ритмически разряжается, регулируя таким образом уровень своего заряда. Основной ритм эндогенных генераторов, регулируемый молекулярными часами, синхронизируется внешними и внутренними стимулами, которые называются временны́ми **указателями**, имеющими околосуточную периодичность. Для человека самый сильный временной указатель — это яркий свет (7000–12 000 люкс), однако и социальное взаимодействие оказывает значительное влияние на ритмы смены дня и ночи (**рис. 9.1**).

**Различные осцилляторы.** Не все внутренние часы, однако, обладают одинаковой периодичностью. Так, максимумы температуры тела (треугольник вершиной вверх) в первые дни свободно текущего циркадианного ритма значительно сдвигаются

по направлению к синхронизированному ритму активности–покоя или сна–бодрствования.

Максимальное удлинение ритма сон–бодрствование в условиях изоляции (рис. 9.1Б) достигает 8 ч, т. е. наблюдаются бициркадианные ритмы; при этом вегетативные функции полностью рассогласовываются (внутренний десинхроноз) и протекают с первоначальной продолжительностью периода в 24 ч. Другими словами, менее гибкие «температурные часы» не могут следовать за новой экстремально длительной периодичностью «часов активности», и из-за этого рассогласовываются с ритмами активности–покоя или сна–бодрствования.

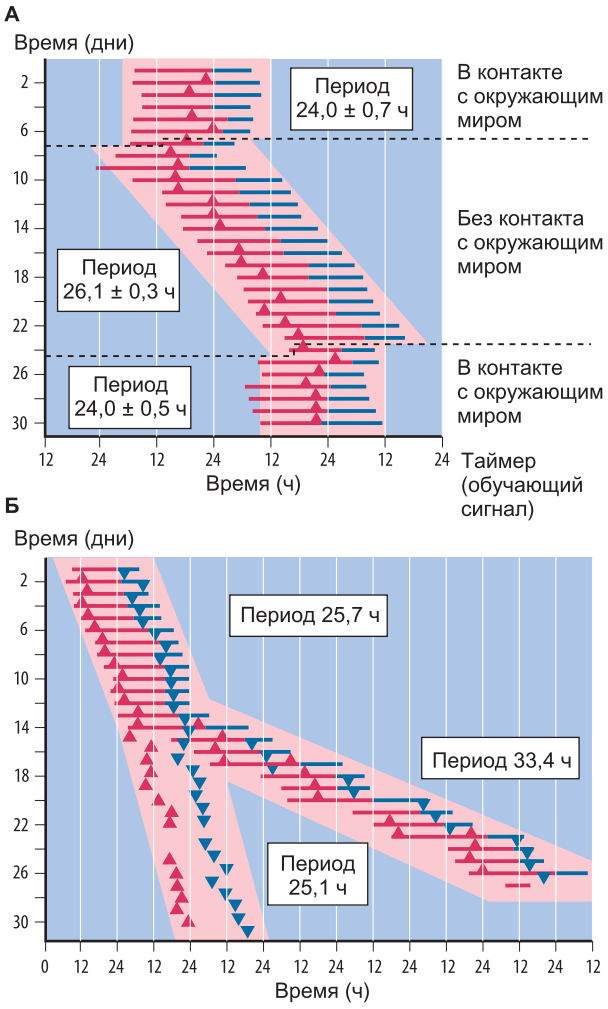


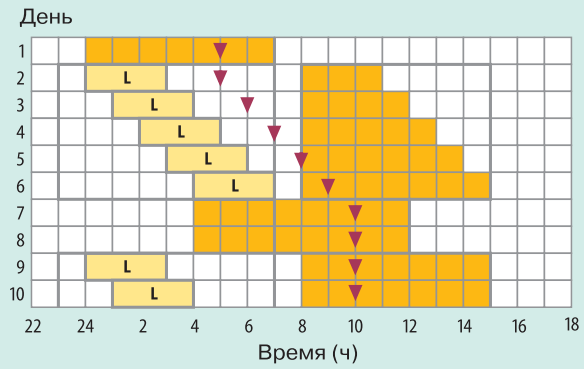

**Рис. 9.1. Циркадианная периодика у человека.** **А.** Ритм бодрствования (*красная штриховка*) и сна (*синяя штриховка*) испытуемого в изолированной камере при открытой двери (т. е. с социальным параметром времени) и в изоляции (без показателя времени). Треугольники указывают момент максимальной температуры тела. **Б.** Ритм активности изолированного в бункере испытуемого, у которого на 15-й день ритм температуры отделяется от ритма сна–бодрствования (максимумы — *красные* треугольники вершиной вверх, минимумы — *синие* треугольники вершиной вниз). (По данным: J. Aschoff, Seewiesen и соавт.)

**Расстройства биоритмов в связи с перелетом через несколько часовых поясов («джетлаг») и сменной работой.** Если циркадианный период резко **сдвигается**, например укорачивается после перелета на восток или удлиняется при перелете на запад, то циркадианным системам нужен приблизительно один день на 1 часовой пояс, чтобы снова вернуть нормальное положение акрофазы по отношению к внешним указателям времени. Ресинхронизация осуществляется при перелетах на запад значительно быстрее, чем при перелетах на восток (удлинение продолжительности фазы ресинхронизуется легче, чем укорочение фазы). Отдельные системы тоже различаются по периоду ресинхронизации: социальная и профессиональная виды активности позволяют быстро приспособиться к сдвигу временно́го указателя, а температура тела и другие вегетативные функции осуществляют свою перестройку медленнее. Такой диссонанс, возникающий после длительных перелетов, постепенно сходит на нет (см. 9.1)

## 9.1. *Сменная работа*

Чтобы избежать катастроф и несчастных случаев, вызванных усталостью и нарушением циркадианных ритмов, лучше использовать более продолжительные периоды ночных смен, разделенные более продолжительными периодами дневных смен и длительным отдыхом. Слишком короткие периоды отдыха негативно сказываются на внимании, циркадианных ритмах и физической выносливости, в частности на систему кровообращения и желудочно-кишечный тракт (у работающих в ночную смену повышенный уровень риска сердечно-сосудистых заболеваний).

На рисунке представлен результат адаптации к сменной работе. Стрелки изображают минимум температуры и минимум адреналина. Посредством нисходящих сдвигов на 3 ч фаз света (2000–12 000 люкс, «L» — *светло-желтые* клетки) линия температуры пролегает впереди, и график сна (*ярко-желтые* клетки) «приспосабливается» к линии температуры. Засыпание возможно только на опускающейся ветви линии температуры, обычно минимум температуры тела наблюдается между 3 и 5 ч утра.




## *Супрахиазматическое ядро*

**!** Центральным, но не единственным генератором ритма сна–бодрствования является супрахиазматическое ядро (SCN).

**Главный осциллятор.** Супрахиазматическое ядро расположено в переднем гипоталамусе прямо над зрительной хиазмой и представляет собой высшее регулирующее звено циркадианной системы (*master clock*). От ретиногипоталамического пути супрахиазматическое ядро получает информацию об окружающей освещенности. Ретиногипоталамический тракт (РГТ), в свою очередь, получает информацию об освещенности и темноте от специализированных биполярных ганглиозных клеток сетчатки. В них содержится циркадианный фоторецептор **меланопсин**, который преобразует свет и передает эту информацию через глутаматергические синапсы сначала в РГТ, а далее в клетки супрахиазматического ядра.

Повреждения супрахиазматического ядра приводят к полной аритмичности многих функций организма и поведения; так, не оказывая никакого влияния на общее время сна, они служат причиной тому, что подопытные животные бодрствуют и спят без какого-либо ритма. **Эксплантаты** клеток супрахиазматического ядра сохраняют свою ритмичность, а **трансплантация** супрахиазматического ядра доноров животным-рецепиентам, у которых это ядро предварительно разрушено, переносит циркадианный ритм животного-донора на реципиента. Изолированные клетки супрахиазматического ядра тоже сохраняют свою ритмичность.

**«Соподчиненные» (вторичные) осцилляторы.** В качестве регулятора супрахиазматическое ядро эфферентно синхронизирует различные «соподчиненные осцилляторы» в мозге и на периферии. Это происходит через посредство **ритмических разрядов** и **ритмической секреции** тормозящих и активирующих факторов, в основном нейропептидов. Как электрическая активность, управляемая медиаторами, так и секреторная, действуют на суправентрикулярную зону гипоталамуса, и оттуда через специфические проекции на соответствующие мишени (например, клетки в базальной области переднего мозга, имеющие отношение ко сну, или моноаминергические клетки ствола мозга и холинергических областей, участвующие в регуляции REM-сна, и др.).

### *Молекулярные часы*

> **!** Ритмическая экспрессия «часовых генов» ответственна за эндогенные ритмы.

**Per и Cry.** Эндогенный генератор в клетках супрахиазматического ядра млекопитающих син-

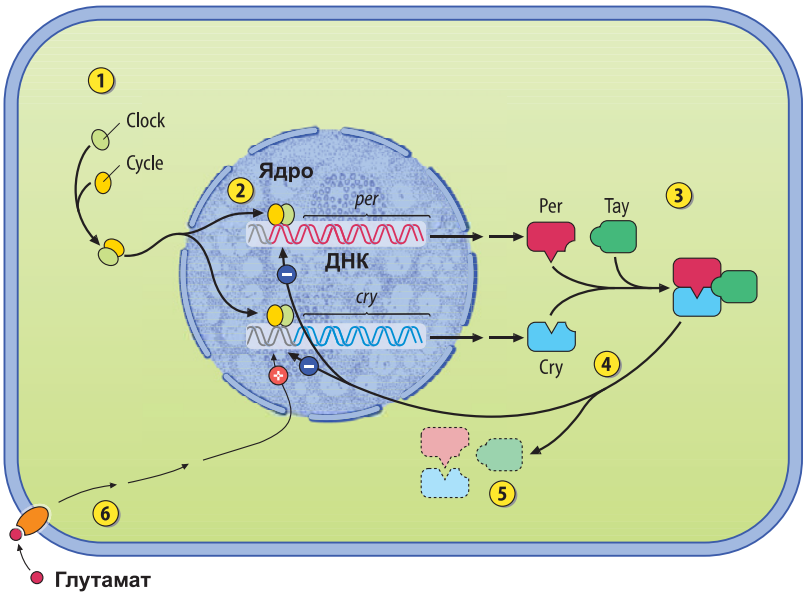



**Рис. 9.2. Молекулярные механизмы циркадианных часов. 1.** Белки, Clock и Cycle соединяются и образуют димер. **2.** Димер Clock-Cycle соединяется с ДНК и стимулирует транскрипцию генов периода (*per*) и криптохрома (*cry*). **3.** Белки Per и Cry соединяются вне клеточного ядра и присоединяются к Tay-белку. **4.** Комплекс белков Per/Cry/Tay затормаживает активность димера белков Clock-Cycle, замедляет транскрипцию генов *per* и *cry* и, следовательно, синтез белков Per и Cry. **5.** Белки Per и Cry распадаются, растормаживая этим димер Clock-Cycle, и запускают весь цикл заново. Транскрипция генов, синтез белков и их распад требуют примерно 24 ч. **6.** Содержащие меланопсин ганглиозные клетки в сетчатке реагируют на рассеянный свет. Аксоны этих клеток в ретиногипоталамическом тракте стимулируют выработку глутамата в нейронах супрахиазматического ядра. Глутаматергическая стимуляция повышает уровень транскрипции гена *per* и синхронизует молекулярные часы в соответствии со сменой света и темноты

тезирует два белка: **Clock** (*circadian locomotor output cycles kaput*) и **Cycle**. Оба белка соединяются в димер, т. е. в протеиновую пару, которая может внедряться в клеточное ядро и там присоединяться к ДНК *per*-гена (*per* означает «период») и *cry*-гена (*cry* — криптохром, который, к примеру, служит фоторецептором голубого света в сетчатке; гл. 18) (**рис. 9.2**). Синтезированные белки **Per** и **Cry** объединяются в **τ-белок**, и комплекс Per/Cry/Tau тормозит активность димера Clock-Cycle и замедляет транскрипцию генов Per и Cry в течение дня; таким образом, выработка белков Per и Cry замедляется. Это способствует тому, что торможение образования димера Clock-Cycle ослабляется, и теперь он снова может стимулировать транскрипцию *per* и *cry*. Весь цикл занимает приблизительно 24 ч, причем свет возбуждает выработку Per через глутаматергическую передачу по волокнам РГТ и при этом синхронизует цикл с периодами дня и ночи.

Мутации в генах *per*, *cry* или белка Clock разрушают циркадианную периодичность; некоторые мутации летальны, некоторые повышают **риск рака** и снижают **активность иммунной системы**. Путем мутации в гене *per* активизируются гены, которые способствуют неконтролируемому росту клеток и развитию рака. Это может (по крайней мере, отчасти) объяснить существующую взаимосвязь между активностью иммунной системы и глубоким сном, а также нарушения здоровья, возникающие из-за ночной работы (**рис. 9.3**).

В процессе эволюции молекулярные механизмы регуляции циркадианного биоритма почти не изменились, так что с помощью простых манипуляций с часовыми генами можно добиться последующих сдвигов ритмичности в физиологии организма.

**Немедленные ранние гены.** Молекулярные механизмы синхронизации клеток супрахиазматического ядра (SCN) так же, как в других клетках организма, управляются непосредственной экспрессией немедленных ранних генов (*immediate early genes*). Немедленные ранние гены SCN активируются с помощью света; уже через несколько минут в клетках СХЯ SCN можно определить активацию **c-fos протоонкогенов**. Белок c-fos служит **фактором транскрипции** в немедленных ранних системах, которые резко вмешиваются в регуляцию пролиферации клеток и дифференцировку мем-

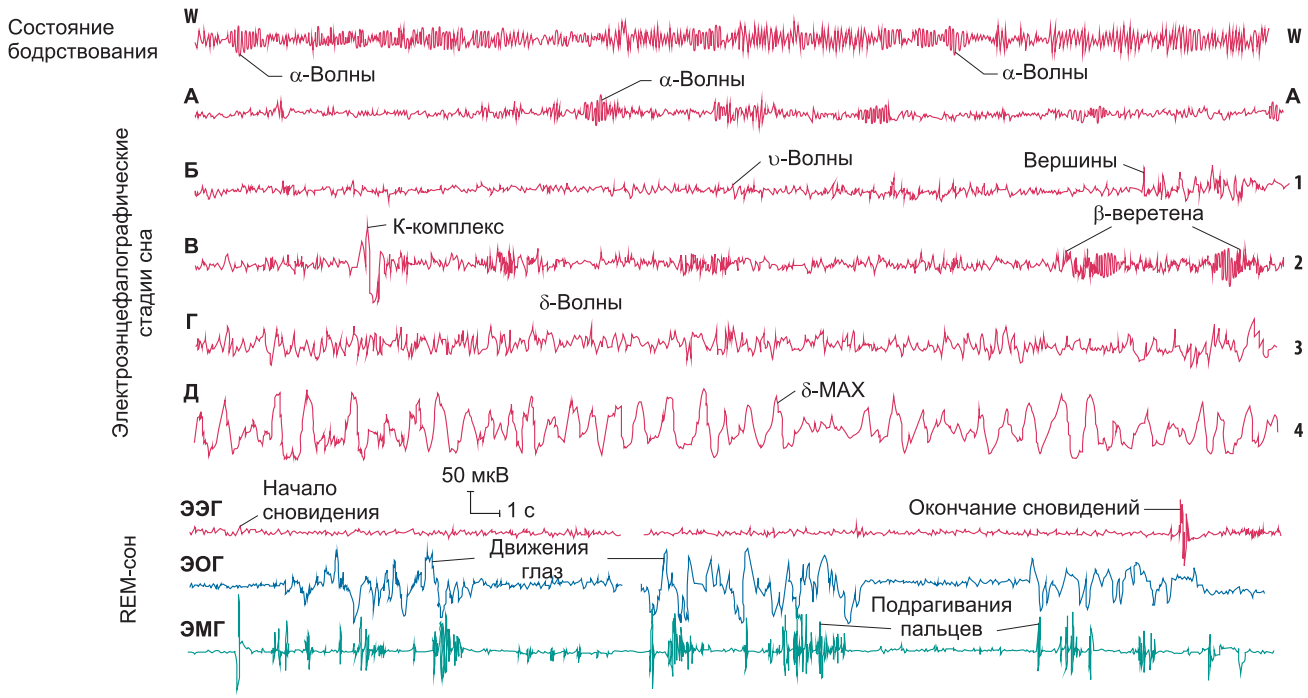



**Рис. 9.3. Разделение стадий сна у человека на основе ЭЭГ.** В первых шести записях слева даны стадии сна по классификации Лумиса и др. (1936), справа — по Дементу и Клейтману (1957). *Стадия W*: расслабленное состояние бодрствования. *Стадия А*: переход от состояния бодрствования к засыпанию. Эта стадия приписывается многими авторами к стадии W. *Стадия Б, или 1*: стадия расслабления и самый легкий сон. Возникшие в конце записи вершины обозначаются как «физиологический момент засыпания». *Стадия В, или 2*: легкий сон. *Стадия Г, или 3*: средний сон. *Стадия Д, или 4*: глубокий сон. В нижних трех записях показаны ЭЭГ, электроокулограмма (ЭОГ, отражает движения глаз) и электромиограмма (ЭМГ) указательного пальца во время фазы REM-сна (фаза сна со сновидениями). Фазы REM-сна, как правило, находятся в конце каждого периода сна. Они не относятся ни к одной «классической» стадии сна, но представляют собой самостоятельную стадию (см. в тексте)

браны. Быстрая экспрессия фактора транскрипции происходит из-за роста концентрации цАМФ или $Ca^{2+}$ после возникновения нервного импульса, которые воздействуют на фосфорилирование фактора транскрипции.

Если блокировать c-fos в вызывающих сон структурах мозга, то потребность во сне снижается, означая, что внутриклеточные каскады ответственны как за гомеостатические, так и за циркадианные ритмы (рис. 9.2).

■■■ Наряду с SCN существуют и другие часы (например, для температуры тела), которые образуют сложную сеть накладывающихся друг на друга ритмов (например, BRAC, см. ниже). В основном считается, что за бодрствование и различные стадии сна отвечают **множественные** подкорковые мозговые структуры и их нейромодуляторы (медиаторы и гормоны), которые одновременно принимают участие в выполнении и других функций. Многие из таких структур и веществ должны взаимодействовать; при этом сон и бодрствование возникают и ритмически сменяют друг друга.

**Коротко**

**Циркадианная периодичность**

Циркадианная (лат. *cirka* — около, *dies* — день) периодичность смены сна и бодрствования приблизительно соответствует продолжительности суток и автономно управляется эндогенными осцилляторами (внутренними часами). Ритмы вырабатываются молекулярными механизмами, прежде всего клетками супрахиазматического ядра, и синхронизируются внешними и внутренними стимулами (временны́ми указателями) с периодичностью в 24 ч.

**Молекулярные механизмы**

У всех живых организмов ритмичность клеток супрахиазматического ядра управляется молекулярными часами при участии нескольких генов. Происходит ритмическая транскрипция определенных «часовых генов». Замедление времени образования и распада белковых продуктов этих генов определяют ритм возбудимости клеточной мембраны эндогенных осцилляторов.

## 9.2. Цикл сна–бодрствования у человека

### *Разграничение стадий сна с помощью ЭЭГ и ЭОГ*

! С помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) можно различить отдельные фазы сна (REM- и NREM-сон).

**Измерение стадий сна.** Электроэнцефалография является методом, который позволяет непрерывно регистрировать ход сна, не нарушая его (разд. 8.2). На рис. 9.3 представлена кривая потенциалов ЭЭГ от состояния бодрствования до глубокого (стадии 3 и 4) и быстрого сна (REM-сон, *rapid eye movements*). Глубокий сон еще называют медленноволновым или дельта-сном, поскольку в данной фазе доминируют высокоамплитудные θ-волны (4–7 Гц) и δ-волны (0,5–3 Гц). В противопоставление REM-сну все остальные фазы сна называются NREM-сном (не-REM).

**REM-сон.** REM-сон называют также парадоксальным сном, поскольку ЭЭГ на данной стадии практически не отличается от ЭЭГ бодрствующего человека, лежащего неподвижно с закрытыми глазами. Встречаются периоды продолжительностью несколько секунд, в течение которых наблюдаются быстрые движения глаз частотой 1–4 Гц. ЭЭГ практически не отличается от состояния бодрствования: преобладают β-волны (13–30 Гц), γ-волны (> 30 Гц), а также встречаются вкрапления малоамплитудных δ-волн (4–7 Гц). В это время людям снятся активные и эмоционально окрашенные сны, тогда как в другие фазы сна они скорее абстрактные.

**ЭЭГ во время сна.** Во время сна на ЭЭГ обнаруживаются характерные только для сна паттерны электрической активности. К ним относятся представленные на рис. 9.3 сонные веретена и К-комплексы.

- **К-комплексы** показывают, что спящий мозг воспринимает внешние раздражители и реагирует на них. Этот волновой паттерн регулярно возникает при предъявлении спящему стимулов, например звукового сигнала. Обработка стимулов во сне производится настолько хорошо, что спящий человек реагирует на тихое произнесение своего имени ярко выраженным К-комплексом: очевидно, он узнал свое имя.
- **Сонные веретена** — это непродолжительные волновые паттерны, характерные прежде всего для сенсомоторных областей, которые производятся тормозными вставочными нейронами в соматомоторном таламусе. Сонные веретена «охраняют» сон, защищая мозг от внешних стимулов и обеспечивая иммобилизацию центральной моторной системы. Они проявляются и в состоянии бодрствования, хотя и с меньшей амплитудой, и называются в таком случае сенсомоторным ритмом (SMR).

### *Стадии и циклы сна*

! В физиологических условиях стадии сна возникают всегда в одной и той же последовательности: от медленноволнового, или медленного (SWS), сна к REM-сну.

При переходе от напряженного состояния бодрствования (с открытыми глазами) в **первую стадию сна (S1)** α-волны исчезают. Ясность сознания

постепенно снижается. Многие люди переживают в этом ограниченном переходном состоянии между бодрствованием и сном зрительные, похожие на сновидения, иллюзии. Одновременно глазные яблоки начинают очень медленно двигаться вверх-вниз. У некоторых людей при засыпании наблюдаются слабые подрагивания глазных век. Однако могут возникать и сильные вздрагивания отдельных конечностей или всего тела, которые, вероятно, обусловлены перестройкой систем двигательного контроля при засыпании. Первая стадия сна является еще нестабильным состоянием, которое легко может быть прервано краткими периодами бодрствования.

Начало следующей **второй стадии сна (S2)** можно, исходя из этого, рассматривать, как момент начала сна. Продолжительность времени между отходом ко сну и второй стадией сна, т. е. **латенция сна**, занимает у здорового человека до 15 мин.

Обычно сон углубляется нисходяще — от 1-ой и 2-ой стадий в **стадию 3 (S3)** и **стадию 4 (S4) глубокого сна** (рис. 9.3), которые вместе называются дельта-сном. Порог пробуждения соответственно повышается и достигает своей высшей отметки приблизительно через один час. В конце цикла сна порог пробуждения снова снижается.

Наконец, стадия дельта-сна переходит в первую **REM-стадию** сна, которой завершается первый цикл сна. Этот процесс повторяется несколько раз за ночь.

### *Циклы сна в течение ночи*

> **!** В течение ночи отдельные стадии сна возникают по нескольку раз; максимум глубокого сна приходится на первый цикл сна; эпизоды REM-сна в течение ночи прогрессивно удлиняются.

**Циклы сна.** На рис. 9.4 представлена цикличная природа сна. Ночь состоит из **4–5 циклов сна**, каждый из которых имеет продолжительность около 1,5 ч. Завершенный NREM/REM-цикл называется основным циклом покоя—активности **BRAC** (*basic rest activity cycle*), поскольку он должен сохраняться и при бодрствовании. Максимум дельта-сна, или сна с медленными (дельта-) волнами (3-я и 4-я стадии), приходится на первый цикл

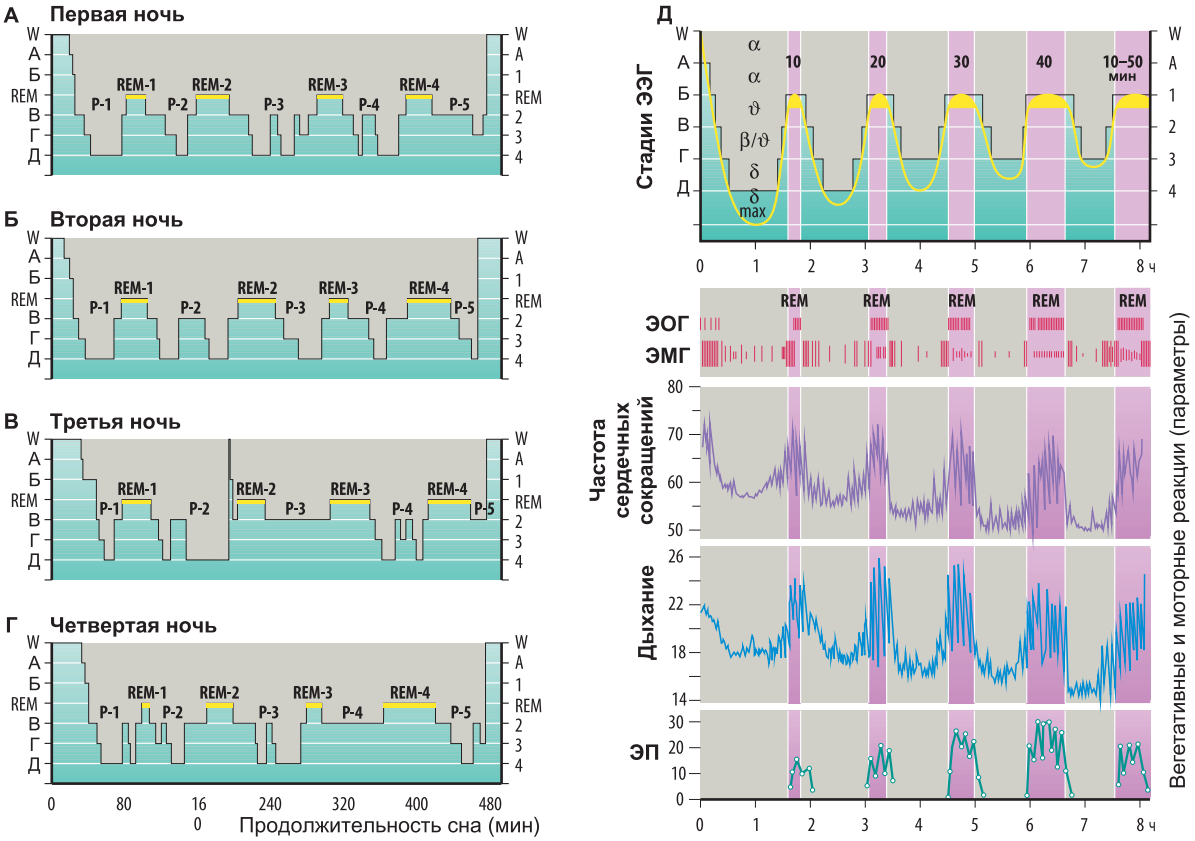



**Рис. 9.4. Динамика стадий сна и характер некоторых вегетативных изменений в течение ночи у человека. А—Г.** Периодика сна у здорового человека 28 лет в течение четырех следующих подряд ночей, проанализированная на основе непрерывных ЭЭГ-записей. **Д.** Схематично представлены средние показатели психовегетативных и психосоматических реакций во время периодики сна. ЭМГ — электромиограмма затылочных мышц. Частота сердечных сокращений — удары в минуту. Дыхание — вдохи в минуту. ЭП — эрекция пениса (относительная сила)

сна, после чего дельта-сон постепенно сокращается в течение ночи.

**Продолжительность REM-фаз** увеличивается в течение ночи от 5–10 мин до 20–30 мин (рис. 9.4). Интенсивность движения глаз в REM-стадии сна также прогрессивно возрастает в течение ночи. Нарастание интенсивности REM-стадии сна относится и ко многим другим физиологическим процессам (рис. 9.4Д). Длительность и эмоциональность переживаемых сновидений также соответствуют интенсивности REM-стадии сна.

**Различия между REM-сном и состоянием бодрствования.** Физиологически REM-фазы кажутся во многом сходными с состоянием бодрствования, однако психологически они различны. Существуют, однако, и физиологические различия. Главная особенность заключается в **тоническом торможении спинальных мотонейронов** во время REM-фаз, что приводит к полному параличу (атонии) поперечно-полосатой мускулатуры.

**Спинальное торможение** исходит из ядер продолговатого мозга, использующих ацетилхолин в качестве медиатора (на рис. 9.3 и 9.4 тоническая мышечная атония перекрывается фазическими подергиваниями мышц). После повреждения ядер продолговатого мозга у млекопитающих и человека возникает **REM-сон без атонии**: животные или люди совершают движения в соответствии с содержанием сна (например, кошка «ловит» несуществующую мышь). Значительное различие между REM-сном и состоянием бодрствования заключается в **гиперактивности подкорковых холинергических синапсов во время REM-сна** и измененной топографии активированных участков коры.

### *Старение и сон*

> **!** Общая продолжительность сна (длительность непрерывного сна) снижается в течение жизни, относительная доля дельта-сна (глубокого сна) уменьшается.

**Возрастное развитие.** Относительные доли бодрствования и сна, так же как и отношение REM/NREM-сна в общем времени сна, характеризуются изменением с возрастом. В целом в течение жизни снижается не только общее время сна, но и относительная доля и продолжительность дельта-сна (**рис. 9.5**). Утомление и пребывание в постели с возрастом нарастают, сон чаще прерывается пробуждениями.

**Новорожденный** проводит значительную часть суток в REM-сне. Эта доля резко уменьшается по мере развития мозга: с 50% у новорожденного до 20% у 14-летнего подростка — и после этого остается неизменной. Стадии 1 и 2, напротив, увеличиваются к 14-летнему возрасту, в то время

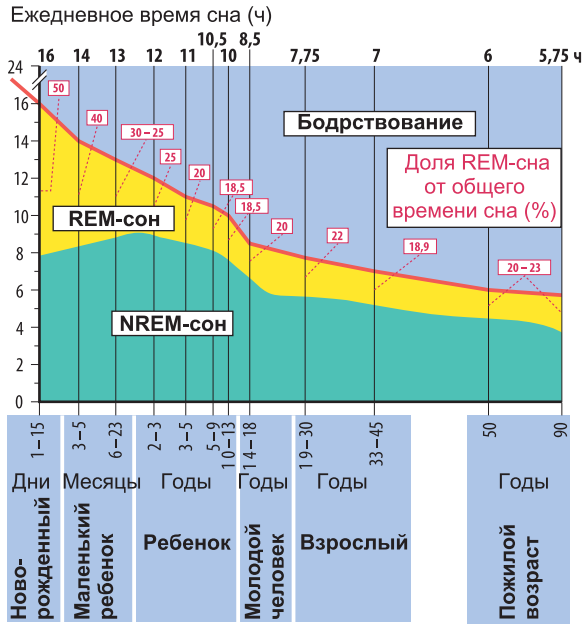



**Рис. 9.5. Стадии бодрствования и сна и доля NREM/REM-сна в течение человеческой жизни.** Наряду с сокращением общего времени сна, прежде всего наибольшего внимания заслуживает сильное снижение продолжительности REM-сна в течение нескольких первых месяцев жизни. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006)

как амплитуда и продолжительность дельта-сна во взрослом состоянии постоянно снижаются. Последовательность и длительность отдельных стадий сна у грудного младенца и маленького ребенка также значительно отличаются от аналогичных показателей у взрослого.

**REM-сон как внешний раздражитель.** Высокая доля REM-сна у новорожденных и маленьких детей позволяет сделать вывод о том, что периоды повышенной нейронной активности (десинхронизированная ЭЭГ похожа на ЭЭГ при напряженном внимании) важны для **онтогенетического созревания ЦНС**; поскольку в этот период индивидуального развития отсутствуют внешние раздражители, то «сновидения» в качестве внешнего раздражения заменяют недостающий внешний поток информации. Однако этой гипотезе противоречит тот факт, что у дошкольников после пробуждения содержание снов практически не воспроизводится. Возможно, что для развития мозга важно общее усиление активности коры головного мозга в REM-сне.

### *Нарушения сна*

> **!** Первичные нарушения сна могут проявляться в виде нарушений процесса сна и засыпания, гиперсомнии и нарушений, связанных со стадиями сна.

Нарушения сна, которые появляются не в результате органических заболеваний, называются **первичными**. Среди этих нарушений сна выделяют несколько часто встречающихся.

**Нарушения процесса сна и засыпания (бессонница, инсомния).** Различают две формы нарушения сна и засыпания.

- **Идиопатическая инсомния** представляет собой субъективно и объективно переживаемые, т. е. верифицированные посредством полиграфических записей в лаборатории сна, нарушения структуры (профиля) сна. У таких нарушений сна могут быть многочисленные причины, например слишком большая или слишком низкая физическая активность в течение дня, хронический стресс, активное путешествие, избыточное потребление пищи либо, наоборот, голодание.
- **Псевдоинсомния** представляет собой субъективные нарушения процесса сна и засыпания, причем профиль сна соответствует возрасту. Псевдоинсомния возникает, если субъективные ожидания от процесса сна не соответствуют объективно имеющемуся профилю сна. Это нарушение часто можно наблюдать у пожилых людей, которые не могут привыкнуть к наступающему возрастному ослаблению глубины сна.

**Последствия злоупотребления снотворными препаратами.** Одной из наиболее распространенных причин нарушения сна является хроническое злоупотребление снотворными препаратами. Все известные на сегодняшний день снотворные при длительном приеме приводят к изменению естественного профиля сна, а при прекращении приема — к значительным нарушениям сна. Злоупотребление снотворными препаратами служит, предположительно, самой распространенной причиной **ятрогенного заболевания** (болезни, вызванной лекарствами).

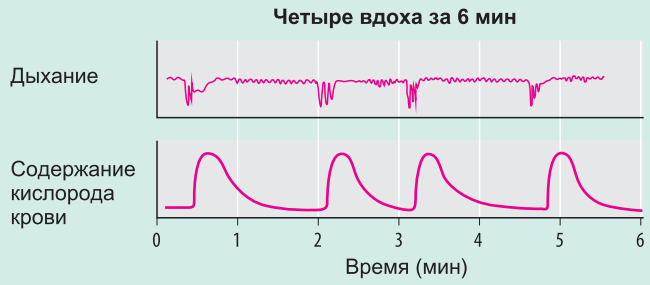
**Гиперсомния.** Прототипом гиперсомнического заболевания является **нарколепсия**. Ее симптом — повышенная дневная усталость с неконтролируемыми приступами сна (продолжительностью от нескольких секунд до 30 мин). К нарколепсии также относится **катаплексия**, т. е. возникающая в основном из-за аффективного раздражения потеря тонуса, а также **нарушения сна** и **гипнагогические галлюцинации**. Эти симптомы могут выражаться в виде «вкрапления» эпизодов REM-сна в состояние бодрствования, так как катаплексия и нарушение сна тесно связаны с атонией REM-сна, а гипнагогические галлюцинации — со сновидениями в этом состоянии.

Одной из наиболее распространенных гиперсомний, прежде всего у людей с ожирением и злоупотребляющих курением, является апноэ сна (см. 9.2).

### 9.2. *Апноэ сна*

Мужчина 62 лет с избыточным весом, будучи на конференции со своим коллегой, пожаловался ему на хроническую усталость в течение дня. Он обращался ко многим врачам и годами принимал снотворные таблетки, после чего даже вынужден был пройти курс реабилитации, поскольку стал зависим от бензодиазепинов и барбитуратов. Продолжавшийся в течение 5 лет психоанализ не принес никакого эффекта, более того, он расстался со своей женой. Поскольку во время конференции они ночевали в одном номере, его коллега заметил, что во сне часто после громкого всхрапа он больше чем минуту не слышит от соседа звука дыхания. Он долго наблюдал за своим коллегой и обнаружил, что тот после такой короткой остановки дыхания, или апноэ (*a* — не, *pnea* — дыхание), ненадолго открывает глаза или слегка поворачивается, потом глубоко вздыхает и снова наступает долгая пауза в дыхании. По рекомендации коллеги этот пациент несколько ночей спал в лаборатории сна своего университета. При этом можно было оценить характер его дыхания и насыщение крови кислородом.

На рисунке представлена типичная регистрация дыхания и уровня кислорода в крови во время REM-фазы сна в течение 6 мин, когда у пациента возникают только 4 (!) вдоха. Здоровый спящий человек должен делать примерно 60 вдохов. После терапевтического лечения ожирения и нескольких ночей с кислородной маской ритм дыхания у пациента нормализовался и усталость исчезла.




**Нарколепсия и REM-сон.** Уровень ацетилхолина в мозговом стволе собак с нарколепсией значительно повышен на протяжении долгого времени, как в REM-сне. У животных выявляется **мутация** в **«Carnac»-гене**, который связан с рецептором нейропептида **орексина** (называемого также **гипокретином**). Орексин-нокаутные мыши (подопытные мыши, у которых удалили ген, отвечающий за синтез орексина) демонстрируют признаки нарколепсии и определенные нарушения приема пищи (от греч. *orexis* — аппетит). Орексин стимулирующе действует из гипоталамуса на адренергические регулирующие сон структуры ствола мозга, и этим блокирует холинергические запускающие REM-сон системы. Недостаток орексина при нарколепсии растормаживает холинергические REM-структуры.

**Нарушения, связанные со стадиями сна.** К ним относят многочисленные нарушения сна. Здесь представлены только некоторые примеры.

- **Сомнамбулизм** (лунатизм, снохождение) является моторным автоматизмом, который возникает при переходе от глубокой стадии сна 4 в стадию 2. Он особенно часто встречается у детей и подростков, а также у взрослых при стрессовой нагрузке. Глаза «лунатика» широко открыты, он не реагирует на речь, после пробуждения дезориентирован и не может вспомнить своих сновидений.
- **Ночное мочеиспускание (ночной энурез)** происходит почти у 10% всех детей после 2 лет. Оно почти всегда происходит во время медленного (NREM) сна. Соответственно дети, если их будят при ночном мочеиспускании, выглядят растерянными и не могут рассказать, было ли у них сновидение. В качестве причин ночного мочеиспускания обсуждаются как физиологические (например, врожденная слабость наружного сфинктера мочевого пузыря), так и психологические (например, недостаточное поощрение за успешное сдерживание мочеотделения).
- Детский **ночной кошмар** (*pavor nocturnus*) может иметь схожие причины и встречается в возрасте 3–8 лет, реже позже. Внезапно во время сна ребенок вскакивает и начинает кричать. Лицо бледное и покрыто потом, дыхание затруднено. Через некоторое время ребенок просыпается, узнает окружающую обстановку и снова засыпает.

### *Нервная регуляция сна*

**!** Медленноволновый сон имеет гомеостатическую природу и возникает из-за накопления определенных «сонных веществ», тогда как REM-сон находится под контролем холинергических и орексинергических структур.

**Медленноволновый сон.** Медленноволновый сон (медленный сон, дельта-сон, MC, SWS) имеет не столько ритмический, сколько гомеостатический характер: он зависит от исходного уровня активности (утомления), приема пищи, температуры мозга и других факторов. Предполагается, что накопление одного или нескольких **веществ сна** в период бодрствования служит причиной начала MC. Важным веществом сна является пурин **аденозин**, который, наряду с моторными и мотивационными функциями, действует и в нейронных структурах сна как сигнальная молекула. Он накапливается в течение дня и прежде всего через рецепторы A1, тормозит холинергические возбуждающие нейроны базальной области переднего мозга. ГАМК-ергическое вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса (VLPO) образует центральную интеграционную структуру. Поэтому его рассматривают как **главный переключатель** сна. Он может тормозить все возбуждающие компоненты восходящих активирующих систем (холинергических, адренергических, дофаминергических, серотонинергических, гистаминергических и орексинергических) и, наоборот, тормозится ими (рис. 9.11 и 9.12). Еще венский нейробиолог фон Экономо описал в 1916 г. необычайно продолжительные периоды бодрствования и тяжелые нарушения сна у некоторых пациентов с заболеванием *Encephalitis lethargica*, у которых оказались разрушенными не активирующие системы, а передний гипоталамус.

**Базальная область переднего мозга** с преоптическим ядром гипоталамуса является структурой, электрическое или термическое раздражение которой приводит к медленному сну. Те части базальной области переднего мозга, при раздражении которых возникает медленный сон, пространственно четко отделены от холинергических областей, связанных с быстрым сном (REM-фазой). Зоны, ассоциированные с медленным сном, расположены ближе к ядрам переднего гипоталамуса.

Однако медленный сон, кроме того, оказывается под воздействием **периферических пептидов**, таких, как мурамилпептиды, которые вызывают в глиальных клетках базальной области переднего мозга выработку интерлейкина-1. Периферические пептиды являются частью иммунной системы. Поэтому при инфекционных заболеваниях лихорадка и повышение температуры тела и мозга являются мощными факторами, усиливающими проявления медленного сна.

**Усиление активности иммунной системы при медленноволновом сне.** Восстановительные процессы в гомеостатически регулируемом медленном (NREM) сне в основном протекают в первые три ночных часа с максимумом в дельта-сне. Система стресса гипоталамуса, гипофиза и коры надпочечников в это время затормаживается, выработка кортизола находится на минимальном уровне, а **выработка иммуннокомпетентных клеток** — на максимальном.

**Управление REM-сном.** REM-сон может возникать у кошек при инфузии небольших количеств холинергического агониста (например, карбахола) в покрышку моста головного мозга и других холинергических клеточных образований в мозговом стволе и переднем мозге. Одновременно с активацией холинергических REM-клеток блокируются активные во время NREM-сна аминергические клетки в ядрах шва (серотонин) и *locus coeruleus* (норадреналин). Наоборот, активация ядер шва и *locus coeruleus* тормозит холинергические ядра. REM-сон, таким образом, характеризуется преобладанием холинергической активации, тогда как в бодрствовании активно вырабатываются аминергические медиаторы.

**Коротко**

**Характер сна**

Различные стадии сна можно выявить с помощью регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и движений глаз (электроокулограммы, ЭОГ):
Различают **четыре стадии** нарастающей глубины сна с прогрессивным доминированием медленных волн в ЭЭГ. Стадии 3 и 4 также называются дельта-сном или глубоким медленным (медленноволновым) сном (SWS), поскольку на ЭЭГ появляются дельта-волны наиболее высокой амплитуды. МС переходит в стадию, похожую на состояние бодрствования, с быстрыми движениями глаз (REM) и ЭЭГ бодрствования, а также периферическим нарушением; эти REM-периоды удлиняются в течение ночи.
Последовательность медленного (NREM) сна и REM-сна называется основным циклом активности-покоя (*basic rest-activity cycle*, *BRAC*). В течение одной ночи происходит 4–5 таких циклов.
**Продолжительность** отдельных стадий сна меняется в течение жизни: в то время как новорожденные и маленькие дети проводят значительную часть суток в REM-сне, доля REM-сна в подростковом возрасте снижается и в дальнейшем сохраняется постоянной. В пожилом возрасте доля глубокого медленного сна постепенно уменьшается.

**Нейронная регуляция**

- **МС** генерируется преоптической областью гипоталамуса и ядрами базальной области переднего мозга. Регуляция осуществляется гомеостатически посредством накопления «веществ сна» в период активности.
- **REM-сон** генерируется холинергическими ядрами среднего мозга и базальной области переднего мозга и зависит от циркадианных и ультрадианных генераторов.

## 9.3. Физиологические функции стадий сна

### *Сновидения*

! NREM-сон и REM-сон соответствуют различимым психическим процессам.

**Психические процессы во сне.** Психические процессы происходят во всех стадиях сна, в **NREM-фазе** они скорее абстрактны, похожи на мысли. Активные галлюциноподобные переживания, которые подразумеваются, когда говорят о сновидениях, наиболее выражены во время фазической активности при REM-сне (например, во время быстрых движений глаз). В первую половину ночи они представляют собой воспоминания прошедшего дня, но ближе к утру становятся более эмоциональными. Согласно психоаналитической теории, главной функцией сновидений является символическое исполнение желаний, но такие сны возникают редко.

**Психоанализ.** Психологическое своеобразие сновидений очаровывало людей всех культур и эпох и приводило их к различным, часто религиозным, спекуляциям. Последним «представителем» религиозно-спекулятивных воззрений является **психоаналитическая «теория снов»** Зигмунда Фрейда. Только с помощью психофизиологических исследований сна, начавшихся с середины прошлого столетия, «сны о снах» были развеяны.

**Сети сновидений.** Нейровизуализация во время сна показала, что при медленном сне резко снижается кровоснабжение мозга. Если ЭЭГ десинхронизируется и испытуемый отчитывается о ярких эмоциональных сновидениях, что обычно коррелирует с REM-фазами, то холинергические системы (отражающие эмоциональные переживания) активируются, первичные сенсорные (отражающие события внешнего мира) и моторные проекционные зоны тормозятся, лимбические и диэнцефальные области (ответственные за чувственные и двигательные переживания) также становятся активными, а дорсальная лобная кора — заторможенной (отражает потерю волевого контроля, нарушение консолидации памяти). Ассоциативные области активируются в зависимости от содержательной стороны данного сновидения, чем и объясняются яркие чередующиеся сцены, часто перемешанные с воспоминаниями (**рис. 9.6**).

### *Глубокий сон и поверхностный сон*

! Только одна часть всего периода сна действительно жизненно важна — это глубокий сон; он охватывает примерно первые три цикла сна за ночь.

Несмотря на прогресс в изучении сна, вопрос о значении фаз сна остается открытым. Известно только, что обе фазы (REM/NREM) жизненно важны. Тотальное **лишение (депривация) сна** в течение достаточно долгого времени приводит животного и человека к смерти. Человеку особенно необходимы первые 2–3 периода дельта-сна, называемые **глубоким сном**. Регулярные пробуждения после глубокого сна не имеют никаких последствий, кроме лишения глубокого сна.

Лишение последних трех часов сна едва ли приводит к заметным нарушениям (поверхностный медленный сон и быстрый сон). Известно, однако, что длительное частичное недосыпание отрицательно сказывается на психике и здоровье человека, а полное лишение сна не может, видимо, продолжаться более 10 суток. Через 3–4 бессонных ночи у испытуемых возникают искажения реальности и нарушение концентрации. Для полного восстановления требуется, по крайней мере, несколько часов сна. Однако

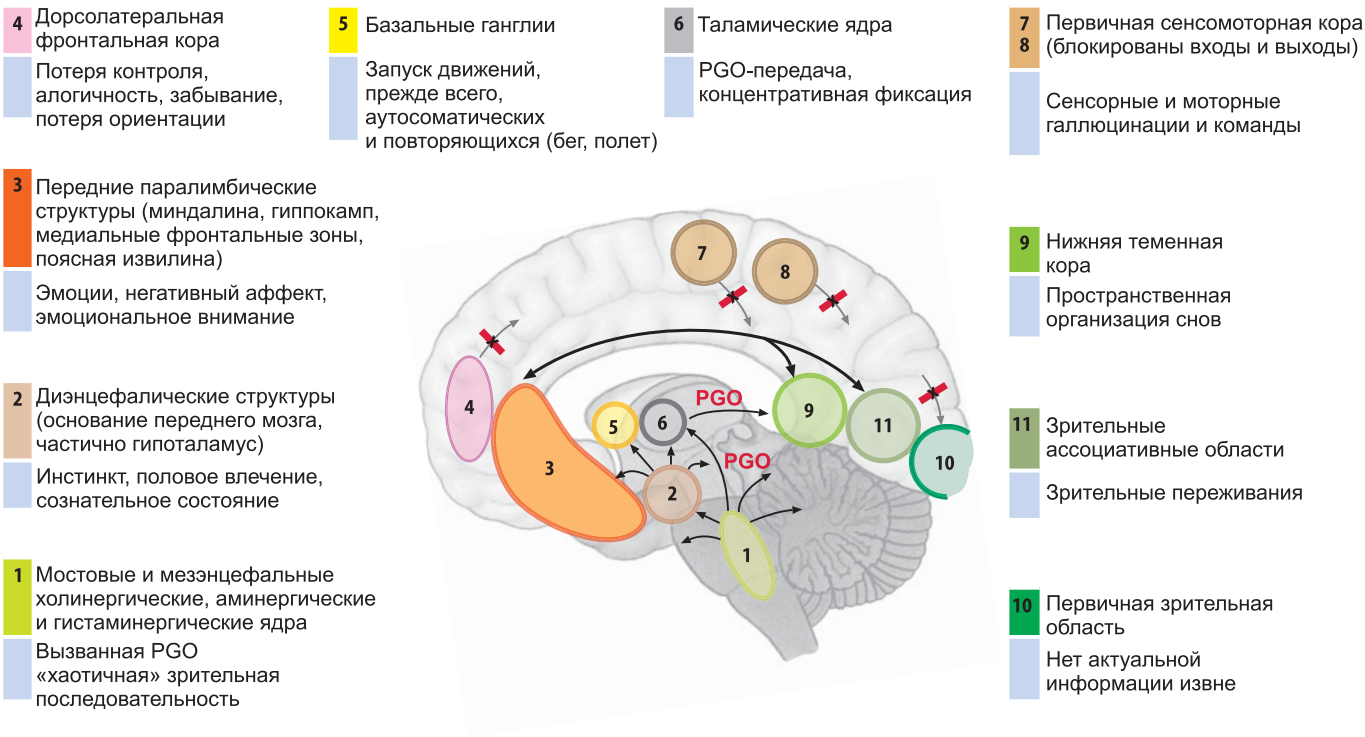



**Рис. 9.6. Активные и неактивные мозговые структуры во время REM-сна и сновидений.** Гипотетическая взаимосвязь между активацией и торможением (*красные поперечные штрихи*) тех мозговых структур, которые ответственны за возникновение сновидений. Неспецифические (холинергические) структуры активирующей ретикулярной формации (1) и базальной области переднего мозга (2) отмечены стрелками. PGO — понто-геникуло-окципитальные острые волны, которые исходят из холинергических структур ствола и завершаются в зрительной системе, проходя через латеральное коленчатое тело. Зоны 3, 11 и 9 указаны *толстыми стрелками*, поскольку они могут быть особенно важны для сновидений

в лабораторных исследованиях достичь более или менее продолжительных периодов полного лишения сна практически невозможно. После нескольких ночей депривации сна его «давление» начинает снижаться через очень короткие, но частые **эпизоды микросна**. Потребность во сне становится доминирующей. Известна средневековая пытка лишением сна, которая считалась одной из самых мучительных.

### *Функции δ-сна*

> **!** Гомеостатически регулируемый дельта-сон связан с восстановительными функциями.

**Обмен веществ и энергии.** После депривации сна сначала восстанавливается дельта-сон, что свидетельствует об **энергосберегающей функции** этой стадии. Люди с повышенным энергетическим обменом (гипертиреозом) или после физических нагрузок имеют бóльшую долю дельта-сна и повышенную температуру мозга.

**Аденозин** является главным предшественником АТФ и выступает в качестве тормозного нейромодулятора в ЦНС. В течение дня при нагрузках или бессоннице постоянно повышается концентрация аденозина во внеклеточном пространстве, прежде всего в тех мозговых структурах, которые участвуют в запуске и поддержании медленного сна. **Кофеин** и другие возбуждающие средства блокируют A1- и A2-рецепторы аденозина.

**Эндокринология.** Во время фазы медленноволнового сна, особенно в период роста, вырабатывается гормон роста (ГР, *growth hormone*), а выработка гормонов стресса кортизола и АКТГ — затормаживается. Экстремальный стресс приводит к нарушениям сна и роста у детей вплоть до психосоциальной карликовости. Поскольку гормон роста принимает участие в росте и соединении нервных клеток, то нарушается и когнитивное развитие, и учебная успеваемость из-за стресса и недостатка медленноволнового сна. При депрессии амплитуда циркадианного ритма снижается, а относительная доля кортизола повышается. Резко сокращается латентный период REM-сна.

**Иммунология.** Стресс и повышение уровня кортизола подавляют иммунную систему. Недостаток медленного сна сопровождается нарушением формирования иммунитета. Постоянная нехватка медленного сна с возрастом способствует возникновению иммунной недостаточности, способствуя усиленному проявлению различных заболеваний, включая онкологические и сердечно-сосудистые.

На **ритм сна–бодрствования** влияют иммуноактивные вещества, которые, как и сон, необходимы для восстановления иммуннокомпетентных клеток. Интерлейкины, например IL-1, выделяются из Т-клеток и ускоряют рост лимфоцитов, обладают «снотворным» действием в мозге. В опытах на животных хроническая депривация сна, наоборот, приводит к резкому снижению активности иммунной системы с увеличением риска возникновения неоплазий (онкологических образований), инфекциям и смерти животного. Циркадианные нарушения ритма, связанные с **ночной работой** или **трансмеридиональными перелетами (джетлаг)**, повышают подверженность инфекциям (см. 9.1).

Влияние сна на иммунную систему находится к тому же под воздействием ритмики гормона шишковидной железы (эпифиза) — мелатонина. Уровень **мелатонина** повышается во время сна, его концентрация в детском возрасте высока и снижается вместе со снижением доли дельта-сна в пожилом возрасте. Выделяясь у человека перед засыпанием, он снижает эффект нагрузки («стресса») и может ресинхронизировать ритм при перелетах. Мелатонин стимулирует **выделение эндогенных опиоидов** в активированных антигенами Т-лимфоцитах (разд. 15.4). В опытах на животных рост опухолей при этом затормаживался и нейтрализовывался различными гормональными эффектами нагрузки («стресса»).

### *Функции REM-сна*

**!** Доля (представленность) REM-сна в цикле сна–бодрствования связана с предшествующим приемом пищи.

**REM-сон и прием пищи.** У различных видов животных, включая человека, представленность REM-сна находится в тесной связи с приемом пищи: лишний вес сопровождается повышенной долей REM-сна; у пациентов с истощением (анорексией) доля REM-сна повышается, когда они нормализуют свой вес, т. е. масса их тела снова увеличивается. Люди, которые страдают от нарколепсии, т. е. избытка REM-сна (см. выше), часто имеют увеличенную массу тела. Экстремальное голодание сопровождается подавлением REM-сна.

Связь REM-сна и приема пищи обычно интерпретируется как эволюционный механизм, связанный с увеличением периодов бодрствования, что необходимо для поиска пищи. Добыча пропитания несовместима с отсутствием REM-сна, поэтому при голоде вначале снижается продолжительность быстрого (REM) сна и только затем — медленного (NREM) сна. И наоборот, считается что с возрастающей продолжительностью REM-сна уменьшается количество пищи, принятой на следующий день; предполагается, что повышенная представленность REM-сна сигнализирует в гипоталамический пищевой центр о достижении энергетического баланса.

Эти изменения связаны с описанной выше **системой орексина**. Система орексина латерального гипоталамуса повышает свою активность во время бодрствования и голода. У подопытных мышей без орексина наблюдается гипофагия и развивается каталепсия, т. е. непосредственное внедрение REM-сна в периоды бодрствования. Во многих процессах обмена веществ принимают участие различные компенсаторные физиологические реакции, поэтому отношения между REM-сном, пищевым поведением и системой орексина по своей природе не могут быть случайными.

**REM-сон и память.** Сон порождает способность к запечатлению и воспроизведению заученного материала. Это касается обоих типов сна, медленного и быстрого. Неясно, какие процессы обучения и памяти больше зависят от REM-сна, а какие — от медленного. Консолидация во сне, особенно в медленноволновой стадии, как и во время бодрствования, состоит из повторяющейся активности («проигрывания») одной и той же последовательности нейронных разрядов в тех же самых клеточных комплексах, что и во время фазы обучения. Реализатором этой нейронной активности является подкрепляющий стимул в конце каждой последовательности: он действует так, что рисунок нейронного возбуждения «считывается» в обратном порядке (последняя последовательность перед подкреплением становится первой). Предполагается, что во время сна эту роль играют возникающие при сновидениях раздражения и следы воспоминаний, активированные при подкреплении, которые считывают «по новой» (консолидация) накопленные в течение прошедшего дня последовательности пережитых событий в клеточных комплексах (гл. 10).

**Коротко**

**Физиологические функции сна**

Для выживания необходимы как медленный (медленноволновый, МС), так и быстрый (REM) сон. Три-четыре стадии фазы медленного сна и REM-сон жизненно важны для человека, поэтому их называют глубоким сном.

- **МС (SWS)** после лишения сна восстанавливается в первую очередь, т. е., по-видимому, он играет особую роль в поддержании внутреннего гомеостаза (иммунная система, температура мозга).
- **REM-сон**, вероятно, связан с ростом и уровнем активности пластических синапсов. Пищевое поведение и REM-сон тесно связаны, а гипоталамический нейропептид орексин управляет и REM-сном, и поиском пищи.

Оба типа сна важны для сохранения памяти.

## 9.4. Нейробиология внимания

### *Автоматическое и произвольное внимание*

**!** Различают автоматическое (неосознанное) и контролируемое внимание; осознанное переживание возникает только при контролируемом внимании, когда активна лимитирующая система контроля пропускной способности.

**Таблица 9.1.** Компоненты лимитирующей системы контроля пропускной способности (LCCS) и их функции

| Компоненты LCCS | Функции |
|---|---|
| Префронтальная кора | Установка цели, структура иерархии целей |
| Дорсолатеральная префронтальная кора | Поддержание картины стимуляции после ее исчезновения до принятия решения |
| Теменная кора, передняя поясная извилина | Отказ от иррелевантных целей и выбор адекватных стимулов и ответов; сбор и разрешение конфликтующей информации и ошибок, установление приоритетов |
| Базальные ганглии, в основном стриатум | Торможение иррелевантных целей (совместно с медиальной префронтальной корой); антиципация положительных целей и распределение активации между антиципирующими целевыми областями в коре |
| Ретикулярный таламус | Отбор сенсорных каналов и моторных эффекторов |
| Базальный передний мозг | «Поставка энергии» (функция пробуждения), селективная |
| Мезэнцефалическая ретикулярная формация | «Поставка энергии» (функция пробуждения), менее селективная |

**Выбор автоматического или произвольного внимания.** Информация, воспринятая органом чувств, у здорового человека вначале в течение нескольких миллисекунд хранится в сенсорной накопительной системе (сенсорной памяти). Там происходит **распознавание образов** (определение основных признаков) и **сравнительно-оценочный процесс**: проверяется, совпадает ли предъявленный стимул с хранящейся в долговременной памяти информацией того же сенсорного канала, или он является «новой информацией».

- **Автоматическое внимание** уделяется такой информации, когда предъявленный стимул соответствует хранящемуся в памяти шаблону стимула-ответа — например, в хорошо знакомых (выученных) ситуациях, таких как вождение автомобиля, или если стимул превосходит по интенсивности все остальные раздражители; тогда этот эффект говорит о **значимости (салиентности) стимула**. Поскольку периферическая картина стимуляции определяет салиентный стимул и сообщает о нем в центральные структуры, то говорят о **«восходящем» внимании**. В этом случае ответ на стимул формируется «автоматически», т. е. бессознательно, а другие реакционные системы могут функционировать одновременно без взаимных помех или интерференций (разделенное внимание). Такая **неосознанная обработка информации** на сегодняшний день остается преимущественной формой реакции на окружающий мир в повседневной жизни.
- **Произвольное внимание** мы обращаем только на новые, сложные и неоднозначные картины стимуляции, которые требуют решения. Это приводит к целенаправленному (контролируемому, произвольному) уделению внимания новому паттерну стимуляции. Обращение внимания становится сознательным одновременно с переключением фокуса внимания (*spotlight*) и небольшой задержкой. Поскольку при такой форме внимания центральная оценочная система сама определяет выбор стимулов с периферии или из мозга, говорят о **«нисходящем» внимании**.

**Ограниченная емкость произвольного внимания.** Специфическая форма возбуждения, лежащая в основе осознанного восприятия и внимания, имеет место в обширной корково-подкорковой системе, которая обобщается под названием лимитирующей системы контроля пропускной способности (*limited capacity control system*, LCCS). Она получила свое название от наблюдения, что пропускная способность внимания ограничена, т. е. наше осознанное внимание всегда может быть направлено только на одну или несколько ситуаций стимуляции. В **табл. 9.1** слева перечислены входящие в данную систему структуры, справа — выполняемые функции.

**Функции произвольного внимания.** Функции произвольного внимания заключаются:

- в установлении приоритетов между конкурирующими целями и стимулами в иерархии целей для контроля действий;
- в отказе (*disengagement*) от старых или иррелевантных целей;
- в отборе источников сенсорной информации для контроля параметров действий (сенсорный и моторный отбор);
- в избирательной подготовке и мобилизации эффекторов (*tuning*).

### *Повреждения в LCCS*

> **!** Повреждения в LCCS в зависимости от их местоположения и степени приводят к коме, вегетативному состоянию, игнорированию (неглекту) и акинетическому мутизму.

**Подкорковые повреждения.** Повреждения ретикулярной формации и базального переднего мозга почти всегда приводят к коме или вегетативным состояниям, при которых практически отсутствует реакция на окружающий мир. Однако сложная обработка информации при этом может в отдельных случаях оставаться неповрежденной. Потеря холинергической регуляции клеток коры после частичного выпадения функций базального переднего мозга, например при болезни Альцгеймера, сопровождается тяжелыми дефектами памяти, тогда как имплицитное, автоматическое внимание к хорошо знакомым стимулам и действиям часто сохраняется неизменным вплоть до поздних стадий заболевания (см. 10.1).

**Височно-теменные повреждения.** Такие повреждения, напротив, способствуют развитию синдрома неглекта, при котором, особенно после повреждения нижней **правой** теменной и верхней задней височной долей, пациенты не обращают внимания на **левую** половину пространства, хотя сенсорно в состоянии делать это. Причина в основном в том, что, как описано в разд. 12.3, внимание человека больше не может отрываться от сверхдоминантной правой половины пространства. Это происходит из-за того, что левая теменная кора больше не тормозится правой.

**Повреждения лобной коры.** К особенно драматичным последствиям приводит одновременное повреждение больших областей префронтальной коры и передней поясной извилины: пациенты с **акинетическим мутизмом** теряют все исполнительные функции, хотя моторные и сенсорные системы остаются интактными. Они не совершают произвольных движений, говорят и действуют только рефлекторно и демонстрируют полное отсутствие мотивации. Это происходит несмотря на то, что пациенты «нормальны» в сенсорном и интеллектуальном плане и могут понимать команды. Однако реализация сенсорно и когнитивно обрабатываемой информации в действие у них отсутствует. Поскольку эмоциональная оценка и сравнение с хранящимися в памяти прошедшими событиями, осуществляемые, прежде всего, орбитофронтальной корой, также отсутствуют, даже жизненно важные цели теряют свое значение, направляющее действия.

**Тотальные повреждения базальных ганглиев и таламуса**, так же как и базального переднего мозга, встречаются редко и, как правило, приводят к смерти пациента; крупные повреждения сопровождаются тяжелейшими нарушениями сознания.

Повреждения отдельных компонентов этих систем приводят к специфическим нарушениям внимания и сознания. При шизофреническом расстройстве, например, избирательность внимания во время психотических фаз частично утрачивается за счет ограничения таламического отбора и регуляции возбуждения в базальных ганглиях (см. 9.3).

### 9.3. *Шизофрения и внимание*

**Симптомы**. Шизофрения — это обозначение группы тяжелейших нарушений поведения и мышления, общая особенность которых заключается в **недостаточной избирательности внимания** и «ослаблении» ассоциативного мышления. Безумные идеи, с помощью которых должен привноситься порядок в хаотическое мышление («Я — Иисус и всем могу управлять своей силой»), вероятно, являются последствием этого элементарного нарушения фильтра внимания. Компоненты системы контроля внимания (LCCS) при этих нарушениях, прежде всего префронтальная кора и гиппокампально-височная система памяти, дефектны (разд. 10.1). Разницы между важным и неважным больше нет, совершенно несущественные раздражители оцениваются как высокозначимые.

**Причины. Префронтальная кора** проявляет низкую активность во время контролируемых функций внимания у страдающих шизофренией и, так же как гиппокамп и таламус, демонстрирует ряд гистологических особенностей (например, хаотичное расположение нейронов и дендритов). Мезолимбическая система дофамина гиперактивна, а структуры зависимые от рецепторов глутамата и NMDA, подавлены (см. 12.2).

**Терапия. Нейролептики** блокируют мезолимбическую активность дофамина, растормаживая этим заторможенную выработку глутамата, приводят к симптоматическому улучшению нарушений на период приема, не влияя на болезнь в целом. Побочные эффекты, однако, очень тяжелые: от ангедонии («потери желания»; разд. 11.3) до паркинсонообразных двигательных нарушений, тардивной дискинезии.

## *Осознанное переживание*

> **!** Возникновение сознания связано с экстенсивным обменом информацией между зачастую отдаленными друг от друга областями мозга, а также с циркулирующим возбуждением.

**Пространственный обмен информацией в коре.** Предпосылкой локального увеличения возбуждения обрабатывающих информацию структур мозга при селективном внимании служит реципрокная взаимосвязь между расположенными далеко друг от друга областями коры, прежде всего связями LCCS с префронтальной корой, передней поясной извилиной и медиальными таламическими ядрами.

**Циркулирующее возбуждение и колебания.** Только когда нейронное возбуждение циркулирует и осциллирует в реципрокно связанных друг с другом областях внимания (минимальная продолжительность 80–100 мс), накопленная в локаль-

ных обрабатывающих модулях информация может быть осознанна. Без этого на длинных расстояниях между отдельными участками коры, особенно при прохождении циклов возбуждения (*re-entrant paths*) к префронтальной коре, информация, обрабатываемая в отдельных модулях, не осознается, даже если она была там обработана и дешифрована. Например, не существует реципрокных связей между префронтальными областями коры и подкорковыми ядрами, к примеру, дыхательного центра и центра регуляции температуры, так что регуляцию температуры тела мы можем осознавать только в крайних случаях.

Циркулирующее (*re-entrant*) возбуждение между расположенными далеко друг от друга и анатомически связанными друг с другом ансамблями клеток (разд. 8.1), поддерживаемое рабочей памятью в дорсальной префронтальной коре, необходимо для того, чтобы обеспечить достаточную продолжительность и временное группирование синхронной активации клеточных связей, принимающих в этом участие. Временная ассоциативная связь путем группирования залпов ПД называется «связыванием» (*binding*). Циркулирующее возбуждение отображается на ЭЭГ в виде колебаний, если многие залпы разрядок участвующих в этом нейронных связей сгруппированы синхронно. Только посредством этого ритмически-колебательного группирования последовательность возбуждения нейронов преобразуется в информацию в ЦНС. В общем «шуме» мозга серия возбуждений одной или нескольких клеток теряется без ритмической синхронизации. Без таких циклов возбуждения минимальное возбуждение, необходимое для формирования сознательных действий, очевидно, не может накапливаться до достижения необходимого порога.

### *Виды сознания*

**!** Различные формы контролируемого внимания формируются за счет активации различных областей мозга.

**Сознание как обширная активация.** Специфическая форма возбуждения, лежащая в основе сознательного переживания и внимания, — это синхронная деполяризация апикальных дендритов неокортекса (разд. 8.2). Распределение возбудимости (ресурсов внимания) при этом осуществляется с помощью лимитирующей системы контроля пропускной способности (базальные ганглии; табл. 9.1). В то время как различные подкомпоненты LCCS сами по себе не производят качественно различающихся актов сознания, достаточно продолжительная активация крупных реципрокно связанных друг с другом областей коры при достижении необходимых порогов приводит к психически разнообразно переживаемым явлениям сознания и внимания.

**Роль проекционных и ассоциативных областей.** Наиболее обширными областями мозга, которые порождают сознательные переживания, являются правое и левое полушарие (разд. 8.1 и 12.1), формирующие помимо всего прочего синтаксически-вербальные (слева) и пространственно-образные (справа) переживания. Задние первичные и вторичные проекционные области и их ответвления (разд. 12.3) отвечают за восприятие и салиентность (значимость) стимулов. Моторные и премоторные лобные области коры отвечают за планирование и осуществление произвольных действий (разд. 7.10), ассоциативные области — за различные когнитивные функции (разд. 12.2). Связи ассоциативных областей с лимбической системой контролируют значимость «важного» стимула и торможение «неважных» раздражителей в соответствии с их связью с инстинктами и чувствами (разд. 11.2).

### *Корковые механизмы внимания*

**!** Контролируемое внимание сопровождается отрицательными медленными потенциалами мозга до предъявления целевого стимула; локальный кровоток увеличивается из-за возрастания синаптической активности, а кровоснабжение и возбуждение конкурирующих областей тормозится.

Соответствие контролируемого внимания одной или нескольким областям коры можно наблюдать в распределении медленных мозговых потенциалов, потенциалов, связанных с событиями (ССП, разд. 8.3), и вызванных магнитных полей. **Медленные мозговые потенциалы** представляют собой сдвиги постоянного потенциала ЭЭГ (разд. 8.3) в электрически отрицательном или положительном направлении. Они возникают в апикальных дендритах I слоя в ответ на неспецифические таламокортикальные и кортикокортикальные афференты.

С нейрофизиологической точки зрения это, в сущности, синхронизированные деполяризации ультрадлинных возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП), которые приводят к негативизации ЭЭГ. Снижение уровня деполяризации, напротив, сопровождается позитивизацией медленных мозговых потенциалов. Негативизация означает, таким образом, мобилизацию соответствующего кортикального комплекса, тогда как позитивизация по биофизическим причинам скорее представляет торможение клеточного ансамбля (разд. 8.3).

На **рис. 9.7** представлено распределение медленных мозговых потенциалов при выполнении двух

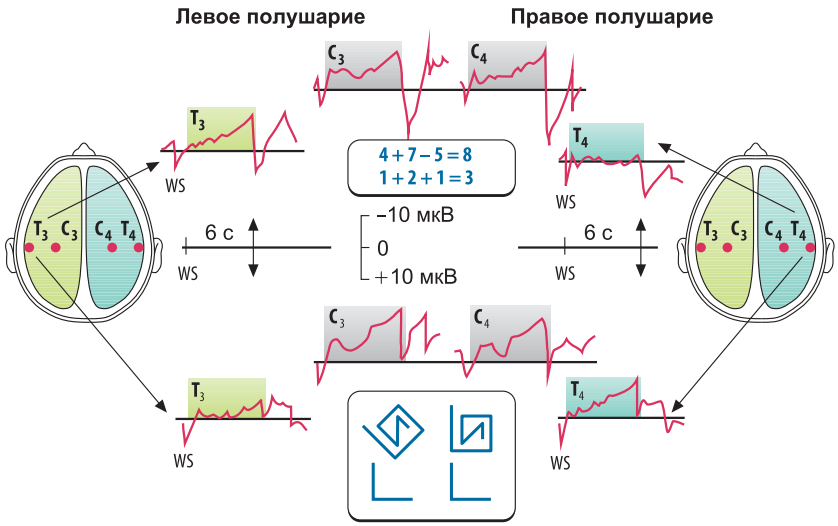



**Рис. 9.7. Вызванные потенциалы различных областей мозга.** *Вверху*: решение арифметических задач. *Внизу*: распознавание перевернутых фигур. Задачи были предложены через 6 с после продолжительного интервала (WS). ($T_3$ — височное отведение слева, $T_4$ — височное отведение справа, $C_3$ — центральное отведение слева, $C_4$ — центральное отведение справа). (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

различных заданий на внимание. Арифметические задачи вызывают возрастание мобилизации внимания (негативизации) левой височной области, визуально-пространственные задания — негативизации правой височной области. Общую мобилизацию всей системы можно выявить до предоставления задания в центральных отведениях.

Увеличение синаптической активности, как это происходит при негативизации, приводит к росту потребления $O_2$ и усиленному накоплению метаболитов. Авторегуляторно увеличивается церебральный кровоток в активированной области мозга, что может быть измерено с помощью ПЭТ или фМРТ (разд. 8.4).

На **рис. 9.8** представлена типичная задача на внимание и сопутствующее увеличение церебрального кровотока. Результаты хорошо согласуются с «электрическими» и «магнитными» измерениями, но на ПЭТ дополнительно обнаруживается повышение активности в передней поясной извилине и базальных ганглиях, которое нельзя увидеть в электрических отведениях из-за большого расстояния этих областей от электродов.

### *Связанные с событиями потенциалы мозга*

**!** Связанные с событиями потенциалы мозга изменяются при обращении внимания только в корковых, но не в подкорковых областях.

**Корковая регуляция внимания.** Между внимательным и невнимательным (автоматическим) восприятием существуют значительные различия в связанных с событиями потенциалах мозга и магнитных полях. Однако у человека различия можно зарегистрировать только на корковом уровне, в подкорковых областях мозга при обращении внимания не наблюдается увеличение амплитуд ССП, по меньшей мере, в ответ на акустические, зрительные и тактильные стимулы. Это означает, что вышеописанные части лимитирующей системы контроля пропускной способности (LCCS) требуют именно подкорковых механизмов управления, однако при этом модулируют только корковые (или таламокортикальные) пороги возбуждения.

**Нисходящий контроль.** Благодаря корковой регуляции внимания любой стимул, даже если он не воспринимается осознанно, анализируется до перераспределения ресурсов внимания неокортекса, и констелляции возбуждения хорошо известных, неважных или слабых стимулов на корковом уровне затормаживаются в своей дальнейшей обработке (процесс сверху вниз). По всей видимости, торможение незначительных афферентов на периферическом уровне, например на уровне первого синаптического переключения, не происходит вовсе или происходит только после экстенсивной обработки в коре.

На **рис. 9.9** представлен опыт, когда испытуемый обращает внимание в первый раз на левую сторону поля зрения, а во второй раз — на правую. Первый эффект внимания наблюдается в P1-компоненте связанных с событиями потенциалов, т. е. примерно на 100 мс («P» означает электрически позитивная). Сила этого эффекта зависит от количества информации, которая должна быть подавлена (заторможена). Следующая сразу за этим N1-компонента (негативная, через 100–140 мс после раздражения) усиливается вместе с субъективным

усилением стимула, находящимся в фокусе внимания (функция прожектора). Как видно на рис. 9.9 слева внизу, при ПЭТ-регистрации, местом (*сайтом*) этой нисходящей модуляции внимания служит вторичная зрительная кора, а не первичная сенсорная кора. Источником стоящего за этим процесса, который перемещает «прожектор» в фокус внимания во вторичной ассоциативной коре, служит первичная сенсорная кора и описанные выше подкорковые области. При салиентной восходящей стимуляции торможение исходит из определенных рецептивных областей (гл. 13) первичной моторной коры.

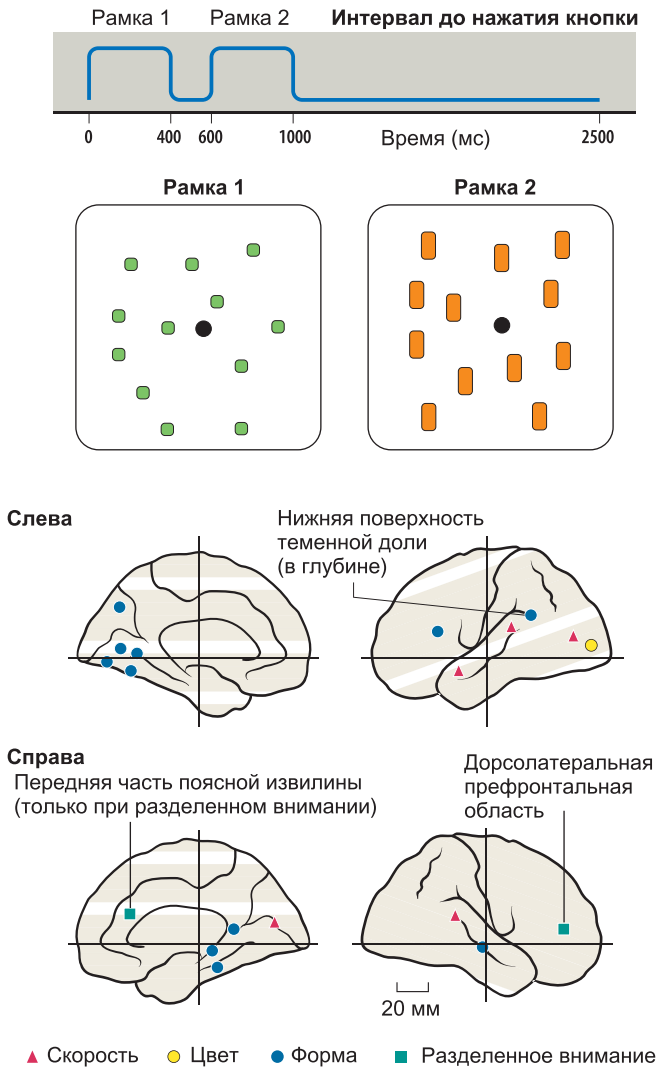



**Рис. 9.8. Изменение мозгового кровоснабжения (измеренное с помощью ПЭТ) при выполнении одной из типичных задач на внимание.** Испытуемые должны были через 1,5 с продемонстрировать с помощью нажатия на кнопку, отличается ли вторая картинка от первой по цвету, форме или скорости поворота. Цветные символы в нижней части рисунка указывают, какие области мозга были активированы при обращении внимания на скорость, цвет, форму или при раздельном внимании. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

**Коротко**

**Формы внимания**

Различают две формы внимания:

- **автоматическое** (неосознанное) **внимание** связано с сенсорной и долговременной памятью. Реакция на стимул осуществляется автоматически, если предъявленный стимул соответствует хранящемуся в памяти шаблону стимула-реакции или является салиентным (значимым);
- **контролируемое** (осознанное или произвольное) **внимание** управляется лимитирующей системой контроля пропускной способности (LCCS). Эта форма внимания вступает в действие только в ответ на новые, неоднозначные или биологически значимые стимулы, а также перед совершением произвольных действий, приводит к ограничению обработки стимулов и к осознанному восприятию и может запускать осуществление реакции.

**Корковые механизмы**

В основе осознанного внимания лежит **синхронная деполяризация** апикальных дендритов в специфических представительствах неокортекса и торможение конкурирующих групп клеток и областей мозга. Это происходит в результате активации обширной нейронной сети, с включением префронтальных и ассоциативных областей коры. Деполяризованные области коры при обращении внимания связываются друг с другом ритмически и группируют процессы возбуждения нейронов (т. е. их потенциалы действия) в колебания.

Запись медленных мозговых потенциалов (негативизация при мобилизации внимания), связанных с событиями потенциалов (для отражения временного хода), колебательной активности мозга и локального кровотока позволяют регистрировать и наблюдать эти процессы у человека.

## 9.5. Подкорковые системы активации

### *Ретикулярная формация*

**!** Ретикулярная формация формирует анатомическую и физиологическую основу сознания во время бодрствования.

***Cerveau isolé* и *encephale isolé*.** В 1919 г. венский невролог Константин фон Экономо выявил у пациентов с летаргическим энцефалитом, которые засыпали на ходу, повреждения на границе промежуточного мозга и ствола. Позднее это наблюдение было подтверждено экспериментальным путем. После отсечения мозгового ствола от промежуточного мозга (*cerveau isolé*, изолированный передний мозг) млекопитающие, включая человека, несмотря на незатронутые афференты, впадают в комообразный глубокий сон, из которого больше

не могут выйти (**рис. 9.10**). Перерезка на уровне продолговатого мозга (*encephale isolé*, изолированный мозг), в котором разрушена большая часть сенсорных афферентов, не оказывает никакого эффекта на ритм сна–бодрствования. Следовательно, независимая от специфических сенсорных афферентов система, расположенная между обоими уровнями перерезки в медиальной части мозгового ствола, должна быть ответственна за эффект пробуждения и бодрствование.

Эта система, **ретикулярная формация среднего мозга**, принимает решающее участие в поддержании состояния бодрствования, в то время как специфические сенсорные афференты и моторные эфференты передают в ретикулярную формацию только коллатерали, однако сами они не являются необходимыми для установления ритма сна–бодрствования.

**Гетерогенность ретикулярной формации.** В ретикулярной формации среднего мозга расположены локальные, отдельные группы ядер (например, *nucleus coeruleus*), которые выполняют различные функции в рамках управления бодрствованием и вниманием (см. ниже). В данном случае правильнее говорить не о неспецифической системе активации,

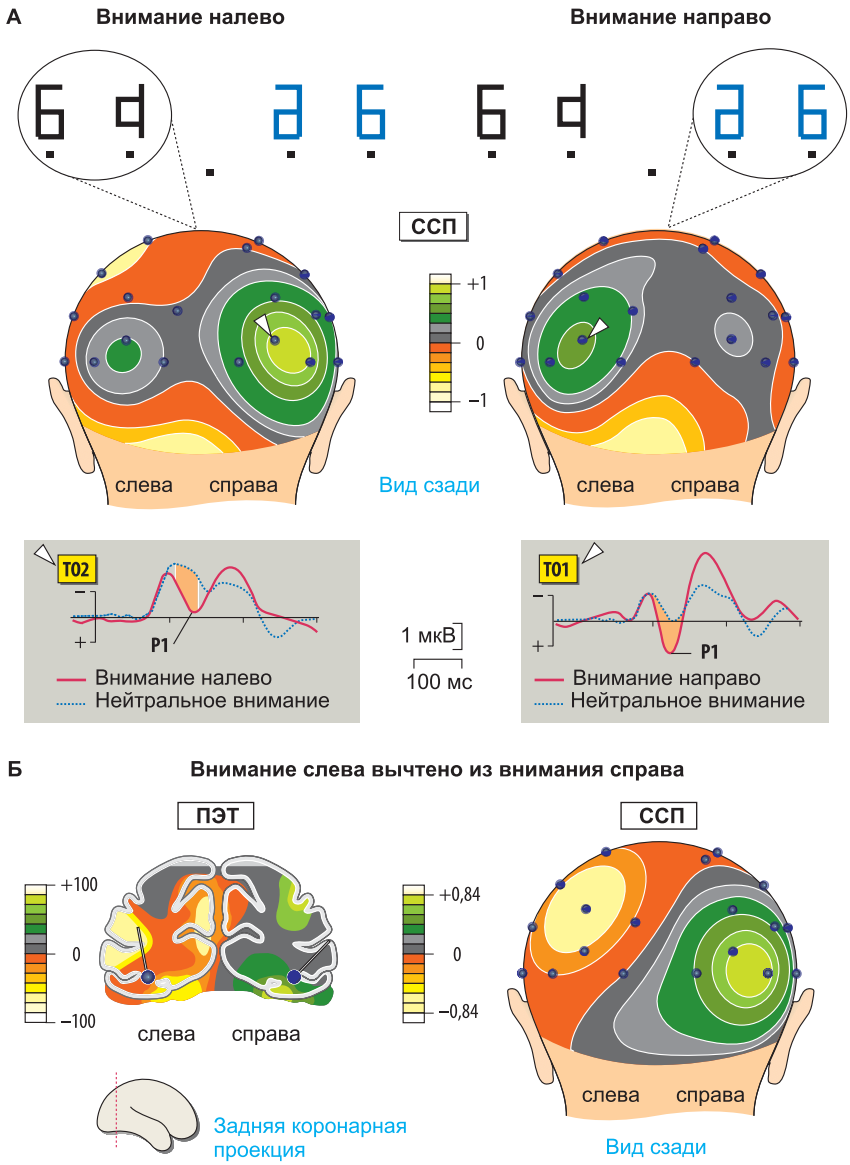



**Рис. 9.9. Связанные с событиями потенциалы (ССП) и кровоснабжение мозга (измеренное с помощью ПЭТ) при зрительном внимании. А.** ССП при концентрации внимания на левом зрительном поле (*слева*) и правом зрительном поле (*справа*). Изоконтурные линии максимального разделения напряжения (больше *красного* и *желтого* цвета) P1-компонентов, которые показаны внизу в виде суммированного потенциала во временном масштабе. Видна максимальная амплитуда P1 контралатерально по отношению к внешнему фокусу внимания в экстрастриарных затылочных областях мозга (*белая стрелка*). **Б.** Слева ПЭТ и справа ССП данных кровотока при внимании налево, с вычетом внимания вправо. Видно, что локализация ПЭТ и ССП накладываются друг на друга. (По данным: Heinze et al. 1994.)

а о гетерогенной группе ядер с различными функциями. Несмотря на то что разрушение всей мезэнцефалической ретикулярной формации приводит к коме, нужно отличать кому от «нормального» сна. Состояние бодрствования, в отличие от комы, контролируется мозгом в широких пределах, а во сне сохраняется избирательность поведения и мышления путем специфического снижения порога возбуждения кортикальной ткани.

**Связи ретикулярной формации.** На рис. 9.11 схематично представлено положение мезэнцефалической ретикулярной формации по отношению к специфическим восходящим путям. Холинергические, гистаминергические и адренергические клетки ретикулярной формации (РФ) и базальной области переднего мозга (*nucleus basalis*) обладают восходящими проекциями почти на все кортикальные и субкортикальные области мозга, прежде всего на ретикулярное ядро таламуса (рис. 9.11). Они тормозятся вызывающими сон ГАМКергическими ядрами переднего гипоталамуса, особенно вентролатеральной преоптической областью (VLPO). Эфферентные соединения заканчиваются на спинальных мотонейронах и поддерживают там активность в состоянии бодрствования.

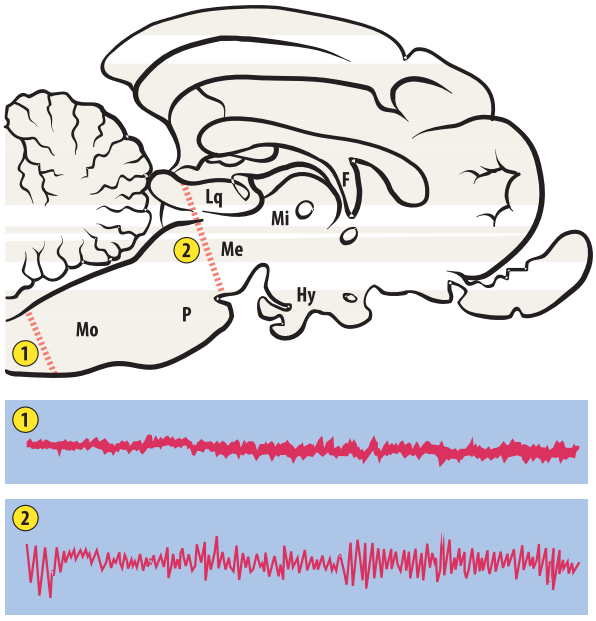



**Рис. 9.10. Сагиттальный срез мозга кошки с критическими перерезками (отмечено цветом) и соответствующие изображения ЭЭГ.** (1) Изолированный мозг *encephale isolé*, перерезка между продолговатым и спинным мозгом, нормальная ЭЭГ бодрствования. (2) Изолированный мозг *cerveau isolé*, перерезка на уровне среднего мозга между верхним и нижним четверохолмием; ЭЭГ, как во время сна. F — свод головного мозга; Hy — гипоталамус; Lq — пластина четверохолмия (*lamina quadrigemina*); Me — средний мозг; Mi — межуточная масса; Mo — продолговатый мозг; P — мост. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

### *Таламус*

> **!** Ретикулярное таламическое ядро отвечает в основном за селективное внимание.

**Функция ретикулярного ядра.** В качестве диэнцефальной проекции ретикулярной системы активации можно рассматривать ретикулярное ядро таламуса. Оно имеет связи почти со всеми областями таламуса и, таким образом, может влиять на состояние активности таламуса и, следовательно, коры, как через отдельные ядра таламуса, так и через общую таламокортикальную систему.

Своеобразие функций этого ядра, а именно вызывание локальной активности или торможения отдельных таламических ядер, связано с **селективной функцией внимания**. Ретикулярное ядро, в свою очередь, регулируется областями префронтальной коры, которые ответственны за память, сравнение и решение на основе оценки необходимого значения раздражителя, и задней ямкой (понижающее внимание). При этом устанавливается **связь с выс-**

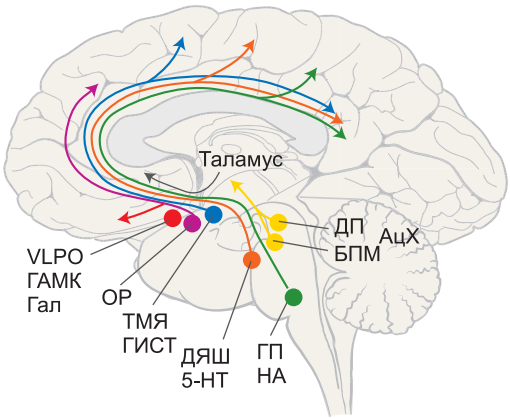



**Рис. 9.11. Подкорковые системы активации.** Схематичное изображение подкорковых структур, принимающих участие в регуляции бодрствования и внимания. Во время тонического, продолжительного состояния бодрствования сонное торможение возникает вследствие активации определенной структуры переднего гипоталамуса (VLPO, *красный цвет*), которая в свою очередь, вызывается накоплением аденозина. VLPO передает информацию с помощью ГАМКергических и содержащих галанин (ГАЛ) синапсов. Таким образом ослабляется активирующее действие гистаминергических нейронов (ГИСТ, *синий цвет*) туберомаммиллярных ядер (ТМЯ), аминергических ядер моста (ДЯШ, дорсального ядра шва (*оранжевый цвет*), и (норадренергической области (НА) голубого пятна (ГП), *зеленый цвет*) и холинергических ядер (дорсальной покрышки (ДП) и базальных областей переднего мозга (БПМ), *желтый цвет*) и возникает сон. Активирующие эффекты содержащих орексин структур (ОР, *фиолетовый цвет*) гипоталамуса также затормаживаются. Дофаминергические структуры не показаны для большей наглядности

**шими когнитивными функциями** (оценка и принятие решений).

**Реакции бодрствования коры.** Электрическое раздражение (с помощью вживленных электродов) частей ретикулярной формации среднего мозга, базальной области переднего мозга и неспецифических таламокортикальных связей ведет к **десинхронизации медленной ЭЭГ**. Пейсмекерные нейроны таламуса при этом возбуждаются и повышают частоту своих разрядов. Однако одновременно тонический «центр пробуждения» в ретикулярной формации и ретикулярном таламусе через неспецифические таламокортикальные афференты продолжительно деполяризует апикальные дендриты кортикальных пирамидных клеток (слой I и II).

**Уровень деполяризации.** Повышение кортикального **уровня деполяризации** под воздействием эндогенной стимуляции можно рассматривать как последствие нейрохимической активации холинергических и аспартатергических синапсов в апикальных дендритах. В кортикальной ЭЭГ регистрируется продолжительная негативизация (отрицательный сдвиг постоянного потенциала мозга), которая отражает уровень деполяризации и вместе с тем снижение порога раздражения кортикальных клеточных комплексов.

### *Регуляция порогов возбуждения*

**!** Кортикоталамическая система и базальные ганглии образуют широко разветвленную сеть, принимающую участие в регуляции внимания; это часть системы контроля емкости памяти.

**Кортикостриатноталамические функциональные петли обратной связи.** Поскольку большая часть кортикальных клеток является возбуждающей, кортикальная ткань распалась бы при активации вследствие чрезмерного возбуждения, так как «возбуждение легко переходит в эпилептический приступ» (Брайтенберг). Поэтому при возрастании **уровня возбуждения** в **кортикальных модулях** таламус затормаживает их посредством петли **отрицательной обратной связи**, охватывающей стриатум и базальные ганглии. Из всех областей неокортекса исходят возбуждающие глутаматергические волокна, которые проецируются в стриатум и через ГАМКергические синапсы паллидума и черной субстанции тормозят вентролатеральный и ретикулярный таламус. Таким образом, уровень возбуждения в коре снижается и поддерживается на среднем уровне. Таламокортикальная система отвечает за большинство когнитивных функций, а также за **связь между активностью мозга и движением, которую можно представить в виде колоколообразной кривой**. Оптимален, таким образом, средний уровень активности.

**Префронтальная кора.** Таламус и стриатум сами не располагают важной для организма информацией, т. е. усиливающей или запрещающий определенные реакции. Эту информацию они первично получают через **орбитальную префронтальную кору**.

Как будет представлено в разд. 11.3, орбитально-фронтальная система получает аксоны от дофаминергической системы вентральной покрышки (VTA, *ventral tegmental area*) и *nucleus accumbens*. При позитивном событии или сообщении о нем осуществляется ориентация, вызванная дофаминергическими, или/и адренергическими, или/и серотонинергическими клетками (**рис. 9.12**). Волокна из префронтальной коры, таким образом, модулируют **стриатные** и **таламические механизмы отбора сигналов.**

**Клинические последствия недостающей селективности.** Повышенное возбуждение стриатума через глутаматергическую передачу сопровождается нарушениями внимания при **шизофрении** и **синдроме гиперактивности у детей** (см. 9.3 и 9.4). Недостаточная избирательность внимания при шизофренических заболеваниях объясняется гиперактивностью дофаминергической системы, что приводит на субъективном уровне к тому, что все, даже совершенно незначимые, раздражители кажутся чрезвычайно важными.

### 9.4. *Дефицит внимания у гиперактивных детей*

Из-за возрастающей урбанизации окружающего мира и недостаточной возможности свободно и беспрепятственно передвигаться, дети с дефицитом внимания и гиперактивностью (**ADHD**, *attention-deficit hyperactivity disorder*), прежде всего мужского пола, становятся проблемой для родителей и учителей.

Риск нарушения имеет сильную генетическую предрасположенность, а симптомы возникают рано, обычно в детском саду и в первые годы обучения в школе.

**Симптомы и последствия.** Несмотря на незатронутые умственные способности, такие дети не могут сконцентрироваться на заданиях, играх, других видах социальной активности и постоянно меняют свою деятельность. Они часто гиперактивны, мешают одноклассникам и с возрастом становятся агрессивными. Риск потребления наркотиков или риск стать преступником после наступления зрелости у таких детей значительно повышен.

**Возможные причины.** На генетическом уровне ответственность за это часто несет мутация гена переносчика дофамина. В результате возникает сокращенный или немодулированный поток дофаминергической активности в префронтальную кору и переднюю **поясную извилину**. Обе эти области значительно хуже снабжаются кровью у гиперактивных

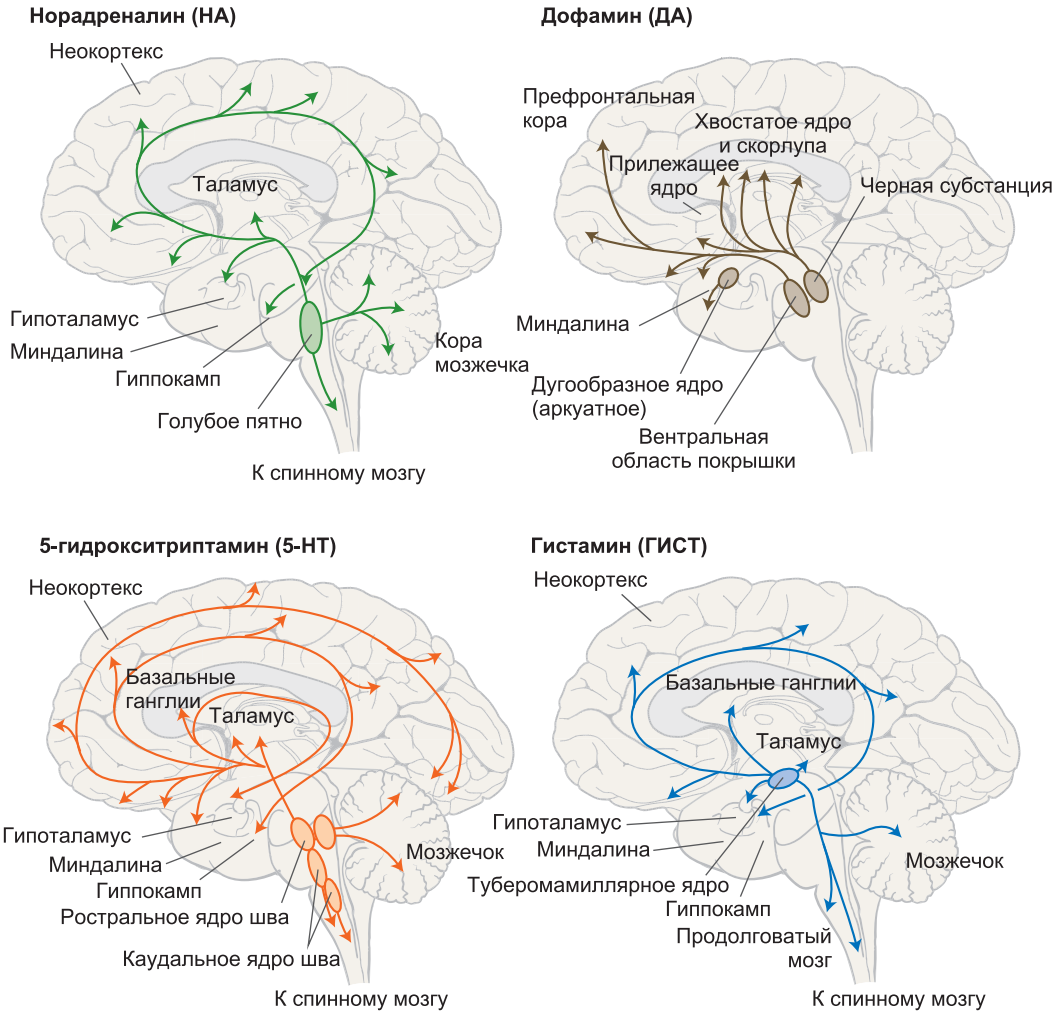



**Рис. 9.12. Активирующие подкорковые системы медиаторов в мозге.** Исходные ядра и системы норадренергической (*обозначено зеленым*), дофаминергической (*коричневым*), серотонинергической (*оранжевым*) и гистаминергической (*синим*) систем.

детей, и связанные с раздражителями потенциалы ERP (*event-related potentials*) в лобных отделах, прежде всего компоненты, связанные с вниманием и рабочей памятью, снижают свою амплитуду.

**Терапия**

- Для **фармакологической терапии** в настоящее время главным образом применяется агонист амфетамина метилфенидат (Риталин), который повышает дофаминергическую активность, но активирует и холинергические системы. (На что направлено терапевтическое воздействие Риталина, остается неизвестным. Продолжительное влияние в течение пубертатного периода не наблюдается, побочные эффекты, например замедление роста, значительны.* — *Прим. ред.*)
- Поскольку фармакологическая терапия не оказывает продолжительного действия, наряду со сменой обстановки рекомендуется **поведенческая терапия** нарушения внимания (разд. 10.1).

* В ряде стран запрещен.

## *Нейрохимические основы сознания*

**!** Моноаминергические, глутаматергические, гистаминергические и холинергические системы ствола мозга модулируют деятельность многих областей головного и спинного мозга.

На рис. 9.12 представлены важные **системы медиаторов** ствола мозга, которые проецируются в неокортекс, к субкортикальным областям и в спинной мозг. Все три системы, мезолимбическая **дофаминергическая**, исходящая из *nucleus coeruleus* **норадренергическая** и исходящая из ядра шва **серотонинергическая**, а также исходящая из маммиллярного тела **гистаминергическая** система, участвуют в регуляции и модуляции множества различных видов поведения и в управлении сознанием (разд. 11.2).

- **Норадренергические нейроны** голубого пятна в основном включаются во время состояния бодрствования. После раздражения восходя-

щих норадренергических волокон в состоянии бодрствования повышается «отношение сигнала к шуму» кортикальных клеток: активные клетки повышают свой уровень активации или сохраняют его, соседние клетки затормаживаются. Это облегчает «воспроизведение важной информации».

Действие **серотонинергических афферентов** на кору не полностью ясно (разд. 11.2). Они прежде всего принимают участие в активации вегетативных, гомеостатических (регуляция голода) и эмоциональных (преимущественно агрессивных) реакций.

- **Холинергические ядерные группы** находятся в нескольких областях мозгового ствола (разд. 9.2). **Опиоидные, глутаматергические** и **гистаминергические** системы клеток и волокон вовлекаются в субкортикальное управление возбуждением, в основном при болезненном и стрессовом раздражении.
  Активирующий эффект **холинергических волокон** возникает прежде всего из мозгового ствола и базального ядра переднего мозга.
- **Дофаминергические афференты** связаны с позитивными мотивационными эффектами: полное или частичное разрушение мезолимбической системы дофамина приводит к **ангедонии** (потере желания и стимула) (разд. 11.3) и нарушениям внимания (разд. 9.4). О роли моноаминергических систем мотивации, эмоции и мышления (рис. 9.12) см. разд. 11.3 и 12.2.

### Коротко

**Системы активации**

Анатомически и нейрохимически гетерогенная система медиальной части мозгового ствола ответственна за управление тоническим (продолжающимся) **состоянием бодрствования**. К этой системе относится ретикулярная формация среднего мозга со своими холинергическими, моноаминергическими, гистаминергическими и серотонинергическими ядрами.

Диэнцефальные отделы ретикулярной формации, прежде всего ретикулярные таламические ядра и часть базальных ганглиев, связаны с **селективными процессами внимания**.

Префронтальная и теменная кора, а также поясная извилина — иерархически высшие инстанции для отбора информации либо биологически значимой, либо несущественной, запускающей процесс торможения **(нисходящее внимание)**.

## Литература


Birbaumer N, Schmidt RF (2006) Biologische Psychologie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York. 7. Aufl. 2010

Cabera R, Kingstone A (eds) (2001) Handbook of functional neuroimaging of cognition, MIT Press, Cambridge, MA

Colgin LL, Moser EI (2006) Rewinding the memory record. Nature 440: 615–617

Dehäene S (ed) (2001) The cognitive neuroscience of consciousness. MIT Press, Cambridge, MA

Dement WC, Kleitman N (1957) Cyclic variations in EEG during sleep and their relations to eye movements, bodily motility, and dreaming. Electroencephal clin Neurophysiol 9: 673–690

Hobson JA, Pace-Schott E (2002) The cognitive neuroscience of sleep. Nat Rev Neurosci 3: 679–693

Loomis AL, Harvey EN, Hobart G (1936) Electrical potentials of the human brain. J Exp Psychol 19: 249–279

Montplaisier J, Godbout R (eds) (1990) Sleep and biological rhythms. Oxford Univ Press, Oxford

Reppert S, Weaver D (2002) Coordination of circadian timing in mammals. Nature 418: 935–941

Rosenzweig M, Breedlove SM, Leitman A (2004) Biological psychology, 4th ed. Sinauer, Sunderland

Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 437: 1257–1263

Squire LR, Berg D, Bloom F, de Lac S, Ghosh A, Spitzer N (eds) 2008 Fundamental Neuroscience, 3rd ed, Academic Press, New York

Steriade M, McCarley RW (1990) Brainstem control of wakefulness and sleep. Plenum, New York

Takeri S, Zeitzer J, Mignot E (2002) The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. Ann Rev Neurosci 25: 283–231

Willi JT, Clemelli RM, Sinton C, Yanagisawa M (2001) To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. Ann Rev Neurosci 24: 429–458

# Глава 10

# Обучение и память

*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

## Введение

«У кого есть знание, тот никогда не заблудится», — гласит еврейская поговорка. Она утверждает, что мы были бы совершенно беспомощны, не обладая способностью и возможностью использовать навыки поведения и полученные знания. Люди с тяжелыми нарушениями памяти, например пациенты с болезнью Альцгеймера, теряют любую личностную, временную и пространственную ориентацию на поздней стадии заболевания (см. 10.1).

На протяжении более 30 лет Б. был успешным художником по рекламе в редакции крупной ежедневной газеты и внимательным отцом семейства. На 48-м году жизни у него развилась герпесная инфекция мозга. После исчезновения острых симптомов, сопровождающихся высокой температурой, эпилептическими припадками и впадением в кому в течение нескольких дней, он был физически здоров. Однако его умственные способности значительно снизились. Речь, восприятие и моторика остались неизмененными, но развился тяжелый амнестический синдром (от греч. *amnesia* — забывчивость): если после прочтения абзаца его спрашивали, что он только что прочитал, он не мог пересказать ни единого слова. Ту или иную дату он мог только угадать. Он помнил свое место рождения, но не помнил дату. Как память о событиях и фактах, произошедших с ним после энцефалита, так и все впечатления были утрачены. Во время проведения тестирований, которые позволяли проверять способность к так называемому имплицитному обучению, например слежению за точкой на крутящейся шайбе, он вел себя совершенно нормально.

Исследование анатомических изменений мозга Б. показало, что у него проявились намного более серьезные дефекты, чем у известного пациента с амнезией Г. М., который лишился обоих гиппокампов и прилегающих областей при оперативном вмешательстве: у Б. было обнаружено также разрушение медиальных отделов обеих теменных долей и расположенной под ними ткани (гиппокамп), кроме того, у него отмечались повреждения островка и задней орбитально-фронтальной коры.

### 10.1. *Болезнь Альцгеймера*

**Симптомы.** Врач Алоис Альцгеймер в 1906 г. описал пациентку, которая до достижения 50 лет страдала сильной **забывчивостью,** а в течение нескольких дальнейших лет после этого последовала потеря всех когнитивных функций. Нарушение прежде всего **декларативной памяти** эпизодов и фактов встречается у 10% всех людей после 65 лет. С возраста 85 лет каждый четвертый страдает от болезни Альцгеймера.

**Патологические особенности.** Гистопатологически в начале заболевания в системе медиального отдела височной доли и гиппокампа, ответственной за декларативную память, происходит внеклеточное отложение β-амилоидного белка (Aβ-бляшки) и внутриклеточное отложение нейрофибрилл. Оба белка, если они представлены в избытке, нарушают обмен веществ в клетке и приводят ее к смерти. От медиального отдела височной доли патология распространяется в базальное ядро Мейнерта (разд. 9.5), лобную и теменную доли. Разрушение базального ядра приводит к потере ацетилхолина в холинергических синапсах.

Патологическая выработка токсического Aβ обусловлена множественными генетическими отклонениями, которые влияют на кодирование и экспрессию белка-предшественника амилоида (связанного с расположенным на 19-й хромосоме аллелем гена

аполипопротеина E4 (Апо E4), который представлен у пациентов с болезнью Альцгеймера с большей частотой).

**Терапия**

- Лечение **блокаторами ацетилхолинэстеразы** (тактрином) замедляет прогрессирование заболевания, однако эффект слабый и сопровождается значительными побочными явлениями.
- Более перспективными представляются **прививка** и **иммунизация** Аβ, показавшие хорошие результаты у трансгенных мышей в раннем возрасте, у которых с возрастом развивались Аβ-бляшки.
- Замедление наступления болезни достигается интеллектуальными тренировками, причем, чем раньше они начинают проводиться, тем лучше.

## 10.1. Формы обучения и памяти

### *Неассоциативное обучение*

**!** Привыкание (габитуация) и сенситизация являются наиболее простыми формами неассоциативного обучения.

**Ориентировочный рефлекс и привыкание.** У животных и человека новый раздражитель, например громкий и неожиданный шум, приводит к целому ряду соматических и вегетативных реакций, таких как поворот в сторону источника раздражения, повышение мышечного тонуса, изменение частоты сокращений сердца и десинхронизация ЭЭГ. Эти реакции называются **ориентировочным рефлексом**. Если раздражение не имеет значения для организма, например в случае повторных появлений без дальнейших последствий, то ориентировочный рефлекс угасает. Тот, кто, к примеру, живет в большом шумном городе, вскоре «привыкает» к постоянному ночному шуму транспорта и по ночам больше не просыпается. Эта форма приспособления к повторному, но не являющемуся важным для организма раздражению называется **привыканием**.

О привыкании говорится не только как о простейшей, но и, вероятно, как о **наиболее распространенной** у человека и животного **форме обучения**. С помощью привыкания мы учимся игнорировать раздражение, которое не представляет никакой новизны и больше не имеет значения, поэтому мы можем обратить внимание на более важные события. Привыкание является специфическим для каждого типа раздражения (например, непривычный шум или непривычная тишина будит), т. е. оно представляет собой не утомление, а самостоятельный процесс приспособления нервной системы. Привыкание нельзя путать с **адаптацией** — повышением порога раздражения органа чувств при постоянной стимуляции.

**Сенситизация.** У животных и человека существует обратный процесс обучения, который представляет собой **усиление психофизиологической или поведенческой реакции** после воздействия особенно интенсивного или повреждающего раздражения. Это явление называется **сенситизацией**. Если, например, в упомянутой ситуации на фоне шума дорожного движения возникает непривычный шум (например, визг шин при аварийном торможении или грохот при столкновении двух машин), то некоторое время мы будем обращать повышенное внимание на нормальные звуки улицы. Сенситизация — простой, но самостоятельный процесс обучения нервной системы, специфический для разных типов стимулов и ситуаций. Во многих отношениях данный тип обучения является зеркальным отражением привыкания.

### *Процедурная и декларативная память*

**!** Различают две системы долговременной памяти: процедурная (поведенческая) память и декларативная (связанная со знаниями) память.

**Формы памяти.** На **рис. 10.1** представлены две системы долговременной памяти:

- **процедурная**, т. е. **поведенческая память**, называемая также имплицитной памятью (рис. 10.1, *слева*), отвечает за многие механизмы обучения, например за уже описанное неассоциативное обучение (привыкание и сенситизация не показаны на рисунке), классическое и оперантное обусловливание (детали см. ниже), прайминг (эффекты ожидания) и обучение навыкам (приобретение умений или привычек). При процедурном обучении можно изменять поведение, не воздействуя на сознание, без доступа к определенному содержимому памяти.
- **декларативная память**, память, **связанная со знаниями**, называемая также **эксплицитной**, (рис. 10.1, *справа*), обеспечивает сознательное воспроизведение фактов (семантическая память) и событий (эпизодическая память), но требует активного процесса поиска (об утрате этой памяти см. ниже).

В человеческом мозге оба вида памяти реализованы в разных областях мозга (рис. 10.1).

**Ассоциативное и неассоциативное обучение.** Уже упомянутые процессы обусловливания (или кондиционирования), описанные ниже более подробно, часто называют **ассоциативным обучением**, поскольку центральный процесс обусловливания заключается в создании ассоциации между стимулом (S) и реакциями (R). Тем самым ассоциативное обучение как бы отграничивают от приобретения знаний (так называемого когнитивного обучения).

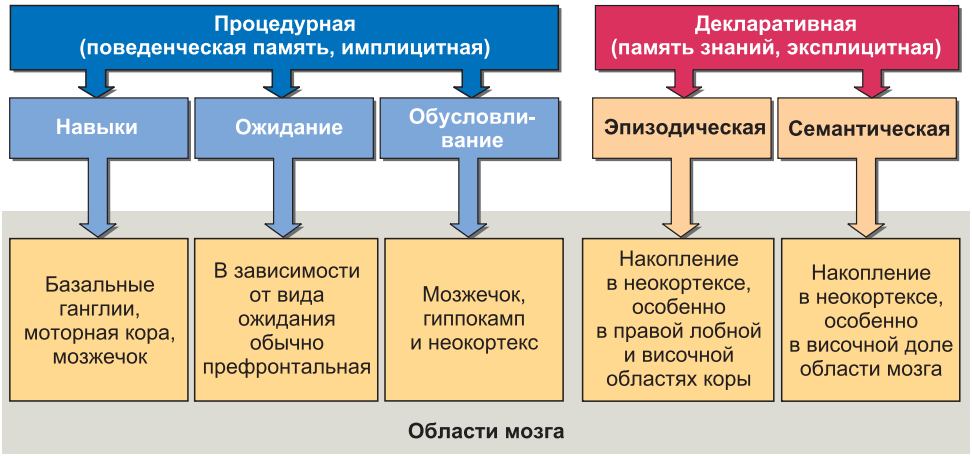



**Рис. 10.1. Виды долговременной памяти.** Процедурная (поведенческая) память подразделяется на память навыков, память ожидания (прайминг) и обусловливание. Декларативная память (память знаний) подразделяется на эпизодическую и семантическую

Это кажущееся различие вводит в заблуждение, так как при приобретении и накоплении знаний ассоциации тоже играют большую роль. Привыкание и сенситизация, напротив, «неассоциативны», поскольку являются функцией силы раздражения от времени, а не результатом **сочетания** (ассоциирования) стимулов.

### *Обучение посредством обусловливания*

**!** При классическом обусловливании нейтральный (индифферентный) стимул ассоциируется с физиологически значимым; при оперантном обусловливании усиливается или тормозится поведение, которое должно быть усвоено (и появившееся сначала спонтанно).

**Классическое обусловливание.** Болевое раздражение стопы приводит к подтягиванию ноги путем сгибания всех суставов. Этот врожденный **сгибательный рефлекс** проявляется у всех животных, не изменяясь и не исчезая в течение жизни. Такие **безусловные рефлексы** основаны на жестко детерминированных нейронных связях между чувствительными рецепторами (сенсорами) и действующим (эффекторным) органом. В противоположность безусловным при **приобретенных** или **условных рефлексах** функциональная связь между возбужденными сенсорами и процессами активности в эффекторных органах формируется только через процессы обучения.

Приобретение условных рефлексов можно контролировать у многих видов животных в лабораторных условиях. Первым таким методом является разработанное И. П. Павловым **классическое обусловливание**. Сначала запускается безусловный рефлекс, или БР (*unconditioned reflex*), например, выделение слюны у собаки после предложения ей лакомства («безусловный» стимул, или БС, *unconditioned stimulus*). Незадолго до стимула безусловного рефлекса подают нейтральный стимул, например перед предложением лакомства звенит колокольчик (УС, условный стимул, *conditioned stimulus*). Если сочетание безусловного (БС) и условного (УС) стимулов повторяется, то вскоре формируется рефлекс — после звука колокольчика без предложения лакомства собака тоже будет реагировать слюнотечением. Таким образом, при классическом обусловливании первоначально нейтральный стимул становится триггером условного рефлекса (УР, *conditioned response*). Это происходит из-за ассоциации экспериментального стимула с физиологически значимым стимулом (БС), запускающим безусловный рефлекс (БР). В краткой форме: из последовательности **УС** → **БС** → **БР** появляется последовательность **УС** → **УР** (см. 10.2).

## 10.2. *Обучение методом биологической обратной связи*

**Обучение в автономной нервной системе.** Со времен **И. П. Павлова** (1849–1936) известно, что посредством **классического обусловливания** можно вызывать изменение поведения в эффекторах автономной нервной системы (сердца, гладкой мускулатуры, желез) (см. выше). В течение долгого времени полагали, что эта очень ограниченная форма обучения является единственной, к которой способна автономная нервная система. Применение **инструментального обусловливания**, однако, показало, что в автономной нервной системе обучение также возможно в намного более широком объеме. В опыте с животными, например, удалось на длительное время изменить частоту сердцебиения, тонус мускулатуры кишечника, выделение мочи и кровоснабжение стенок желудка.

**Оперантное обусловливание физиологических реакций (биологическая обратная связь).** У чело-

века посредством оперантного обусловливания также можно изменять автономные и центральные нервные процессы. Если, например, позволить испытуемому увидеть и услышать частоту биения его сердца и дать задание уменьшить ее, то в основном произойдет достаточно скорое уменьшение частоты сердцебиения в желаемом направлении. Обратная связь сама по себе является вознаграждением. Такие **механизмы биологической обратной связи** позволяют немедикаментозным путем облегчить протекание патологических процессов в организме. Примерами, при которых сообщается о продолжительном прогрессе благодаря биологической обратной связи, являются нарушения сердечного ритма, боли при напряжении мышц, фокальные эпилепсии, дефицит внимания, недержание, мигрени, нарушение сна (посредством контроля частоты ЭЭГ), а также заболевания и параличи мышц (**нейромышечная редукация**) и центральной нервной системы (приступы).

Особую форму ассоциативного обучения называют **импринтингом**. Он основывается на врожденной чувствительности к определенным цепочкам стимула-реакции на определенных стадиях развития живого существа. Наиболее известен пример с серыми гусятами **Конрада Лоренца**, которые в течение определенного периода своего развития научились следовать за человеком в отсутствие естественного условного раздражителя, т. е. матери-гусыни.

**Оперантное обусловливание.** При классическом обусловливании условный рефлекс формируется пассивно. Животное вырабатывает новое поведение активно с помощью **инструментального** или **оперантного обусловливания**. При оперантном обусловливании непосредственно за реакцией, которую нужно выучить, следует поощрение или наказание (**рис. 10.2**). Это приводит к положительному или отрицательному **усилению** поведения. Само поведение действует **«оперантно»** на подкрепляющий или тормозящий стимул, отсюда выбранное Б. Ф. Скиннером обозначение оперантного или инструментального обучения.

Многие способы поведения человеком и животными приобретаются, поддерживаются и блокируются по принципам оперантного обусловливания. Классическое обусловливание играет меньшую роль в становлении моторных реакций, но большую при формировании **вегетативных (автономных)** и эмоциональных условных реакций.

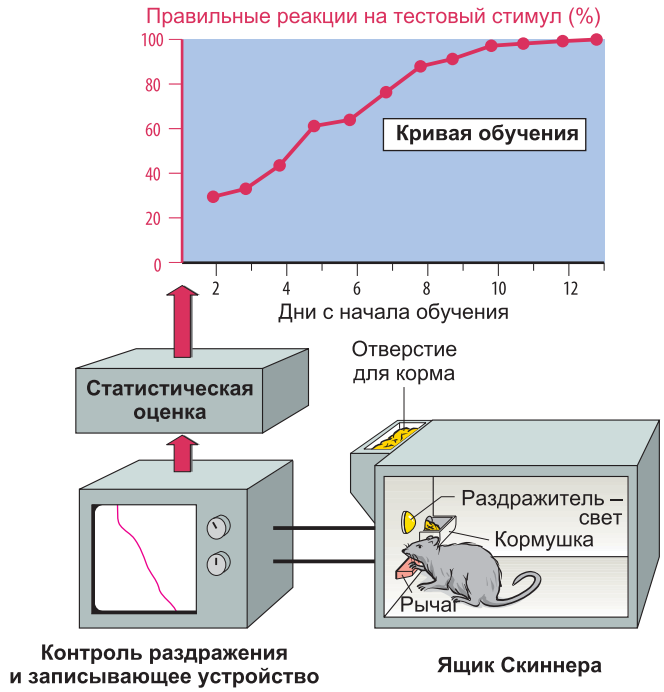



**Рис. 10.2. Оперантное обусловливание в ящике Скиннера.** Подопытное животное может нажать на рычаг при реакции на контрольный стимул, в данном случае на свет, и сразу вознаграждается лакомством. Реакции фиксируются с помощью записывающего устройства в виде кривой обучения

**Смежность и контингенция.** Инструментальное и классическое обусловливание обладают сходством, например временной интервал между критическими событиями (оптимальная длительность — 500 мс). Решающим для обоих является принцип временной близости между УС и БС в классическом обусловливании и между реакцией и последствием в оперантном обусловливании (**принцип смежности**). При оперантном (инструментальном) обучении тем не менее добавляется еще элемент причинной близости: реакция порождает (обусловливает) последствие. Этот принцип называется **принципом контингенции**. Объединение пускового стимула (С), реакции (Р) и обусловленного этим последствия (П), т. е. **объединение С-Р-П** (контингенция), представляет собой единое целое, а система усиления (разд. 11.1), как клей, связывает эти три элемента.

**Угасание.** Если УС повторяется без предъявления БС (в случае классического обусловливания) или поведение животного больше не подкрепляется последствием (в случае оперантного обучения), то выученная реакция угасает (исчезает). Угасание рефлекса должно отличаться от привыкания и адаптации, поскольку при угасании ассоциативно выученная реакция всегда заменяется новым поведением при отсутствии первоначальной реакции. После каждого нового воспроизведения выученной реакции или накопленного материала следует новое запоминание посредством укрепления следов памяти. Оно называется реконсолидацией (см. ниже). Угасание, например, от страха, ускоряется, если незадолго после предъявления УС, т. е. в период **реконсолидации**, предлагается нарушающий раздражитель или фармацевтический препарат, который препятствует запоминанию.

**Латентное торможение.** Это похожий феномен, и он основывается, по-видимому, на том же

механизме, что и угасание посредством нарушения реконсолидации: если УС предлагается без БС однократно до совместного предъявления УС и БС, то последующее формирование условного рефлекса значительно ослабляется.

### *Сенсорная память*

! Очень краткое неосознанное накопление всей поступающей информации осуществляется сенсорной памятью.

Сенсорные стимулы накапливаются в течение нескольких сотен миллисекунд в сенсорной памяти для кодирования в кратковременной памяти и извлечения наиболее важных признаков. К тому же накопленная информация может быть активно удалена или замещена информацией, записанной вскоре после этого (**рис. 10.3**).

■■■ Экспериментальные работы, которые привели к предположению о существовании сенсорной (в акустической области **эхотической**, в оптической области **иконической**) памяти, в большинстве своем происходят из области исследований зрительной памяти. Если за экстремально короткое время (например, за 50 мс) предъявляется большое число стимулов (например, одновременно показывается 12 букв), то в течение 0,5–1 с после этого часто может передаваться до 80% информации, так же как в случае с зрительными послеобразами. Через несколько секунд воспроизведение снижается почти до 20%. Испытания со следующими друг за другом стимулами показали, что наряду с пассивным «угасанием» информации осуществляется активное ее «переписывание» новой информацией. Из этих и других фактов можно сделать вывод о наличии сенсорного накопителя в первичных центрах сенсорных систем (включая первичные кортикальные проекционные области) с большой накопительной вместимостью, которая в течение секунд обеспечивает стабильное сохранение сенсорной информации для того, чтобы осуществлять кодировку, выделение существенных признаков, а также стимуляцию систем внимания.

Передача информации из краткосрочной сенсорной памяти в более постоянную (кратковременная и долговременная память) может осуществляться двумя способами. Один из них — вербальная кодировка сенсорных данных. Другой, невербальный, способ используется маленькими детьми и животными и также служит для фиксирования невербальных или трудно воспроизводимых воспоминаний; при этом происходит обучение прежде всего пространственно-временным отношениям между стимулами (контекстами). В отличие от **кодирования** информации при восприятии раздражения мы говорим о **расшифровке**, если нейронный механизм приводит к продолжительным представлениям и воспроизведению в будущем.

### *Когнитивное обучение в памяти, накапливающей знания*

! Память, накапливающая знания (декларативная память), отвечает за сохранение эпизодов и знаний; грубо говоря, она подразделяется на кратковременную и долговременную память. Упражнение памяти путем повторяющейся реконсолидации и сон способствуют консолидации энграмм в долговременной памяти.

**Кратковременная память.** Кратковременная память, или кратковременный накопитель (рис. 10.3), служит для временного **запоминания** вербально **кодированного материала**. Ее емкость намного меньше, чем у сенсорной памяти. Информация сохраняется в хронологическом порядке поступления. Забывание осуществляется путем замещения накопленной информации новой. Поскольку организм постоянно перерабатывает информацию, средняя продолжительность ее пребывания в первичной кратковременной памяти невелика и составляет от нескольких секунд до минут. Одновремен-

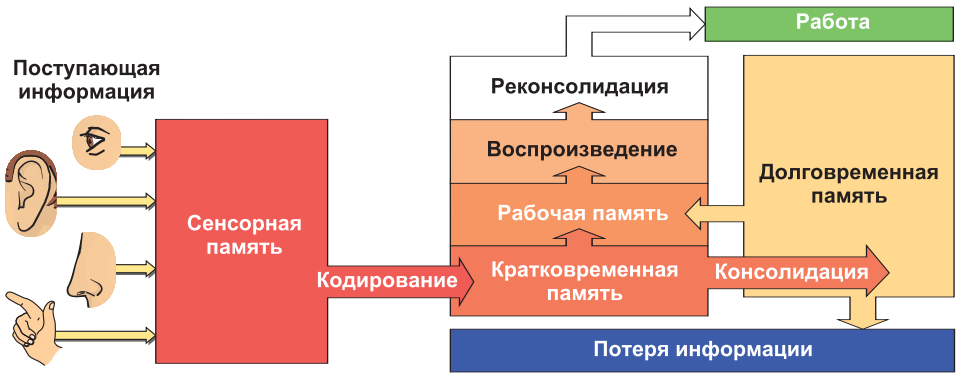



**Рис. 10.3. Запись информации в кратковременную и долговременную память.** Показан информационный поток от сенсорной памяти через первичную, кратковременную память во вторичную, долговременную. Материал для запоминания передается в первичную память, где он либо повторяется (тренируется), либо забывается. Часть усвоенного материала консолидируется и попадает во вторичную память. Консолидация прежде всего осуществляется во время сна и с помощью самого повторения, что и называется реконсолидацией

но там может сохраняться не более $7 \pm 2$ единицы информации (*фрагменты*, «цепочки», например, части предложений или группы чисел).

**Создание энграммы.** Переход информации из кратковременной памяти в долговременную (см. ниже) облегчается тренировкой, а именно с помощью **внимательного** повторения и соответственно циркулирования информации в кратковременной памяти. Тем самым в итоге продолжительность пребывания информации в кратковременной памяти и ее консолидация могут быть продлены на любое время. Сформированный в долговременной памяти след, или **энграмма**, усиливается с каждым воспроизведением. Полное или частичное воспроизведение с помощью реконсолидации изменяет отпечаток, в том числе и в долговременной памяти, поскольку нет фиксированной стабильной энграммы, а память является лабильно-динамическим процессом, который постоянно меняется. Это закрепление энграммы, приводящее к стабилизации содержимого памяти, называется **консолидацией**.

**Рабочая память.** Если содержимое памяти сохраняется в течение секунд или минут без дополнительного повторения и увеличивается максимальная продолжительность интервала между восприятием и воспроизведением, то говорят о **рабочей памяти** (*working memory*). Это часть кратковременной памяти (рис. 10.3), но материал памяти больше не доступен и не поддается тренировке до своего воспроизведения в фазе консолидации.

▪▪▪ Экспериментальным примером рабочей памяти служит помещение предмета за экран в течение секунд или минут так, чтобы нельзя было взять предмет или понять, где он находится (рис. 10.11). Тот факт, что мы, как правило, находим нужное место сразу после некоторого временного колебания при удалении экрана — даже при нескольких альтернативных возможных укрытиях — свидетельствует о нормально функционирующей рабочей памяти.

**Долговременная память.** Долговременная память, или долговременный накопитель (рис. 10.3), является долгосрочной системой накопления. До сих пор нет достаточно обоснованной оценки ее вместимости и продолжительности хранения накопленного материала. Информация сохраняется в соответствии со своим «значением». Для сознательного (эксплицитного) **воспроизведения** материал памяти снова нужно переместить из долговременного накопителя в кратковременную память.

Забывание в долговременной памяти, по-видимому, в значительной степени основывается на нарушениях (интерференции) и замещении усвоенного материала выученным до этого или напоследок. В первом случае говорят о **проактивном торможении**, а во втором — о **ретроактивном**.

▪▪▪ **Степень изменчивости** в этих механизмах памяти соответствует **степени их уязвимости к нарушениям**. В то время как кратковременная память и консолидация (фаза запоминания) очень легко могут быть нарушены внедряющимся раздражителем, долговременная память остается нетронутой даже после массивного вмешательства в функционирование центральной нервной системы (например, электросудорожная терапия при лечении депрессии). Поскольку долговременная память формируется механизмами генетического контроля, она лучше защищена от процессов старения, чем легко нарушаемые динамические электрохимические процессы кратковременной памяти (рис. 10.3).

### Коротко

**Имплицитная (процедурная, поведенческая) и эксплицитная (декларативная, накапливающая знания) память**

Различают две большие группы механизмов обучения и памяти.

- Процедурная, или **поведенческая, память** также называется имплицитным обучением и имплицитной памятью. Термин «имплицитный» означает, что способы поведения познаются и воспроизводятся без участия сознания.
- Декларативную, или **накапливающую знания**, память называют еще эксплицитным обучением или эксплицитной памятью. Для получения и воспроизведения знаний и событий часто необходимо эксплицитное сознательное обращение к материалу памяти.

**Обучение**

- Фундаментальным механизмом, лежащим в основе всего обучения, является ассоциация.
- При **классическом обучении** ассоциация возникает благодаря одновременно действующим стимулам (смежность).
- При **инструментальном обучении** ассоциация возникает благодаря смежности поведенческого акта и вызванного им последствия (контингенция).

## 10.2. Пластичность мозга и обучение

*Развитие и обучение*

**!** Ранний опыт и взаимодействие с окружающей средой контролируют рост и формирование связей между нервными клетками.

**Обучение и созревание.** Все процессы обучения являются выражением пластичности нервной системы, однако не каждый пластический процесс означает обучение. Под обучением мы понимаем **приобретение нового поведения**, которое до сих пор не встречалось в поведенческом репертуаре организма. При этом обучение отличается от **созревания**, в ходе которого генетически запрограммированные процессы роста приводят к изменениям центральной нервной системы, что является неспецифической предпосылкой для обучения.

**Эффект ранней депривации.** Наряду с генетически управляемым созреванием синаптических связей, **образование специфических синапсов** под влиянием условий окружающей среды на ранних этапах развития является обязательной предпосылкой для всех видов обучения. Процессы роста нейронов и удаление избыточных синапсов формируют грубые связи в нервной системе; развитие упорядоченного поведения зависит от **адекватной стимуляции** соответствующей нейронной системы в **ранний критический период развития**.

Об этом свидетельствуют эксперименты, в которых в различные периоды до или после рождения **селективно депривировались**, т. е. изолировались от любого внешнего влияния, сенсорные каналы или моторная активность. Если депривация происходит в критический период, то для определенной функции синаптические связи не формируются и соответствующее поведение зачастую позже уже

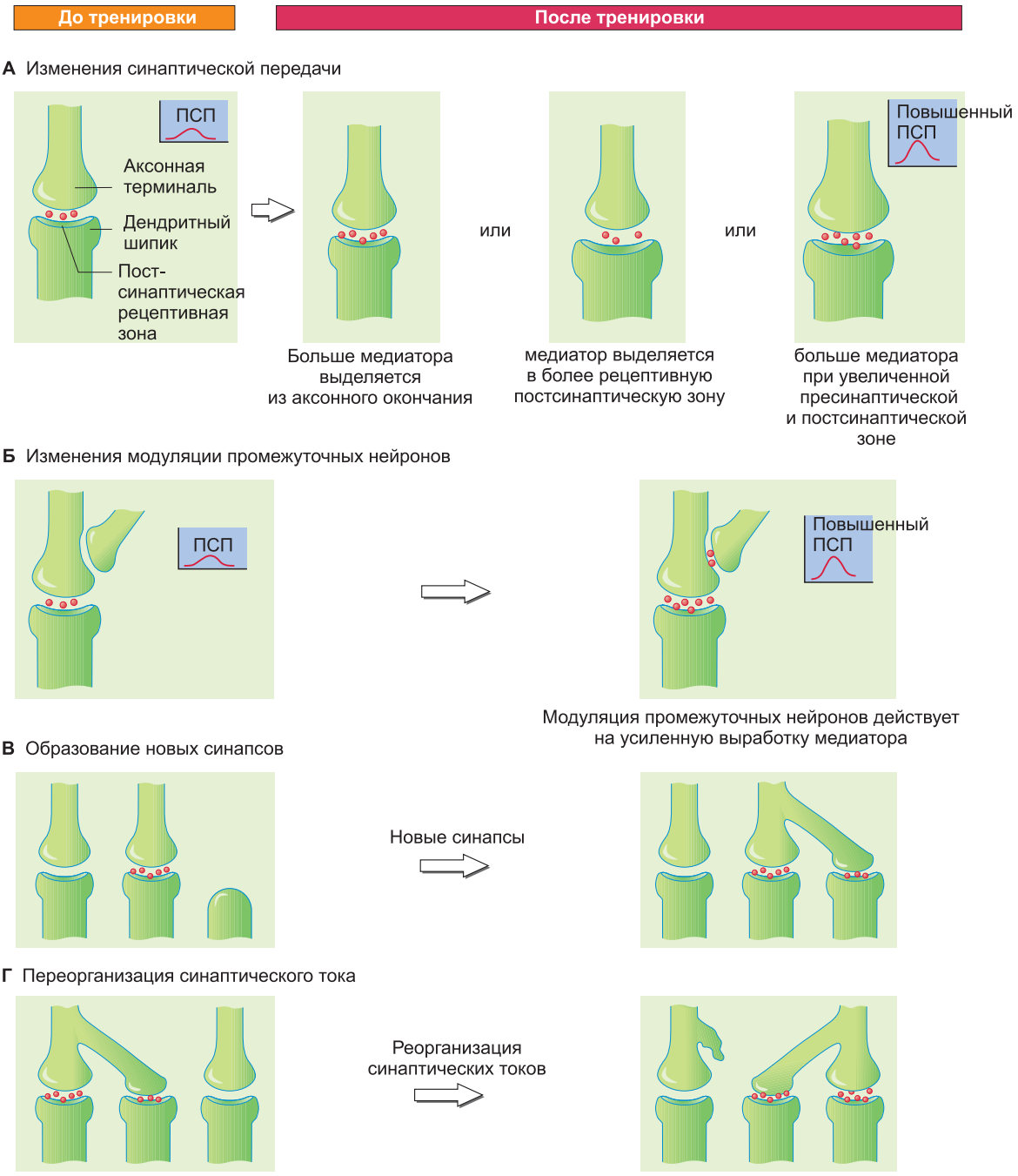



**Рис. 10.4. Синаптические изменения при обучении. А.** Увеличение площади постсинаптической мембраны после серии стимулов и, как следствие, увеличение амплитуды постсинаптических потенциалов (ПСП). **Б.** Одновременное возбуждение интернейрона и нейрона. **В.** Часто повторяющийся стимул может индуцировать рост новых синапсов или дендритных шипиков. **Г.** Часто используемая схема стимулирования «занимает» менее активный конкурирующий нейрон

не может быть выучено. Например, при временной изоляции детеныша обезьяны от его социального окружения возникает продолжительное и необратимое нарушение социального поведения. Позже животные не могут обучиться таким простым инстинктивным реакциям, как половое поведение и поведение при спаривании. У человека тоже были зафиксированы еще более удивительные примеры таких долговременных нарушений после изоляции (**исследования Каспара Хаузера**).

**Инактивация и отмирание нейронов.** При одновременной активации не только усиливается связь взаимодействующих синапсов, но и ослабляются **неактивные** соседние синапсы. Активно функционирующие синапсы конкурируют с соседними за фактор роста нервов (*nerve growth factor*, NGF). В отсутствие NGF или аналогичного ростового фактора, активированного на постсинаптических клетках, соседние неактивные клетки отмирают (прунинг нейронов). Таким образом, разрушение старых нефункциональных связей из-за отмирания или дисфункции неиспользуемых клеток так же важно для развития новых форм поведения, как и формирование новых нейронных связей (**рис. 10.4**). В первый год жизни большая часть вновь образованных синапсов элиминируется, значительная часть оставшихся нейронных связей остается молчащей и активируется только при адекватной стимуляции.

### *Синапсы Хебба*

**!** Правило Хебба служит нейрофизиологической основой формирования ассоциаций.

**Правило Хебба.** Из исследований селективной депривации отдельных функций восприятия, прежде всего зрительной системы, можно выделить основные нейронные процессы, задействованные в обучении. Например, закрывание одного глаза непосредственно после рождения приводит к атрофии колонок глазодоминантности в зрительной коре закрытого глаза (разд. 18.7). При этом демонстрируется фундаментальный принцип нейронной пластичности, который лежит в основе процессов обучения и в честь своего первооткрывателя, канадского психолога Дональда Хебба, называется **правилом Хебба**:

«Если аксон нейрона А расположен достаточно близко по отношению к нейрону В, так что клетка В многократно или продолжительно возбуждается нейроном А, то эффективность нейрона А для возбуждения нейрона В повышается благодаря процессу роста или изменению обмена веществ в одном из двух или в обоих нейронах».

**Как работают синапсы Хебба.** В то время как большинство нейронов центральной нервной системы снижает или не изменяет частоту импульсации при повторяющемся возбуждении через другой нейрон, синапсы Хебба, напротив, обладают способностью увеличивать эффективность синаптической передачи при одновременном возбуждении.

Как мы еще увидим в разд. 10.3, в реализации правила Хебба в целом принимают участие два пресинаптических элемента (синапсы 1 и 2) и постсинаптическая клетка: предположим, синапс 1 возбуждается нейтральным звуком, недостаточным, чтобы активировать постсинаптическую клетку, в которой конвергируют как синапс 1, так и синапс 2. Теперь синапс 2, иннервируемый клеткой сетчатки глаза, незадолго после или одновременно с синапсом 1 возбуждается с помощью воздушного потока, направленного в глаз, который в постсинаптической клетке, например, активирует рефлекс моргания. Это возбуждение постсинаптической клетки, вызванное синапсом 2, увеличивает активность всех синапсов, которые были одновременно возбуждены в **этой постсинаптической клетке**, так же как и возбудимость «слабого» синапса 1. После нескольких попыток одновременного предъявления обоих стимулов, звука и воздушного потока, синапс 1 становится все «сильнее» и впоследствии достаточно только звука, чтобы активировать постсинаптическую клетку и этим запустить рефлекс моргания: «классическое обусловливание» (см. выше) рефлекса моргания таким образом выполнено.

■■■ К примеру, для формирования глазодоминантных колонок (разд. 18.7) необходима одновременная активация пресинаптических и постсинаптических элементов в зрительной коре обоих глаз. Одновременная **активация** пресинаптических и постсинаптических элементов приводит к функциональному и анатомическому усилению связи между пре- и постсинаптическим элементом в синапсах Хебба.

На рис. 10.4 показаны некоторые изменения, которые возникают в синапсах в результате временной и пространственной конвергенции возбуждения и могут действовать как нейронная основа для накопления памяти.

### *Влияние окружения*

**!** Обучение и опыт зависят от специфических возбуждающих стимулов окружающей среды и приводят к различным структурным изменениям, прежде всего в кортикальных дендритах.

**Действие стимулирующей окружающей среды.** Сравнительные исследования наподобие тех, что представлены на **рис. 10.5**, в которых животных различного возраста помещали в условия с разным уровнем обогащения стимулами, в стимулирующую или однообразную среду обитания, показали, что обучение и опыт приводят к множеству специфических и неспецифических анатомических и физиологических изменений.

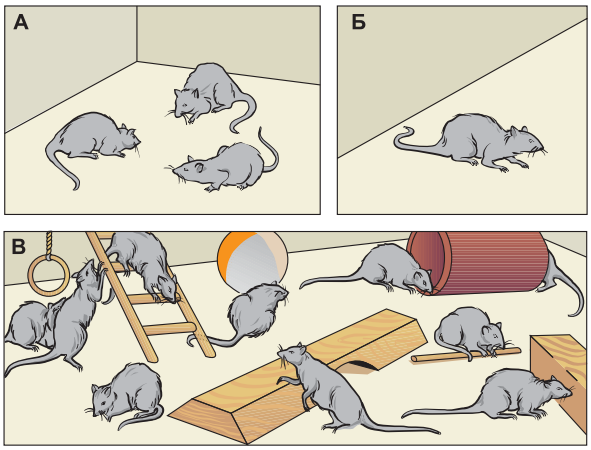



**Рис. 10.5. Воздействие стимулирующей среды. Примеры стимулирующей и бедной стимулами среды из исследований Розенцвейга. А.** Стандартная колония с тремя крысами в клетке. **Б.** Среда с малым количеством стимулов и одной изолированной крысой. **В.** Стимулирующая среда с 10–12 крысами в клетке и целым рядом возможностей для игр. (По данным: Rosenzweig, 1996, в сборн. Birbaumer и Schmidt, 2006.)

У животных, выросших в стимулирующей среде, наблюдаются утолщенные и более сложные элементы коры, увеличено число дендритных отростков и шипиков (разд. 8.1), повышен уровень синтеза медиаторов, прежде всего ацетилхолина и глутамата, уплотнены постсинаптические (субсинаптические) мембраны, тела нейронов и клеточные ядра имеют большие размеры, а также увеличены количество и уровень активности глиальных клеток. Если животные дополнительно к своему обычному поведению еще и тренировались в особых учебных заданиях, наблюдается усиленный рост ответвлений апикальных и базальных дендритов кортикальных и гиппокампальных пирамидальных клеток. Такой рост сопровождается увеличением размеров дендритных шипиков.

**Механизмы и локализация процессов обучения.** Эти исследования, по всей видимости, показывают, что **апикальные дендритные синапсы и шипики** могут рассматриваться как важные для обучения структуры.

Большинство связей между нейронами формируется еще до возникновения условий обучения, так что, прежде всего с помощью обучения, «пробуждаются» **«спящие» синаптические связи**. Формирование принципиально новых связей, напротив, реже встречается в зрелой нервной системе.

Физиологические и гистологические изменения являются обычно сайт-**специфичными**, т. е. наблюдаются там, где, предположительно, может быть локализован процесс обучения, а именно вблизи активных сенсомоторных синапсов (например, при изучении визуального контраста или при наблюдении за движением в зрительной коре возможно появление соответствующих изменений).

## *Соматотопические карты*

**!** Учебные процессы приводят к расширению или сокращению корковых представительств и к изменению соматотопических карт.

**Пластичность соматотопических карт.** На анатомическом уровне зависимые от активности изменения также выражаются в **изменениях соматотопических карт** (разд. 12.3) в мозге. Если, например, животное в течение долгого времени тренирует определенное движение, то можно продемонстрировать распространение «тренируемой» соматотопической области на соседние участки (**рис. 10.6**). В этом случае нейронные ответы, например, с постцентральной области, соответствующей руке, распространяются на ранее неактивные области мозга. Эти топографические карты различаются от индивида к индивиду, в зависимости от предпочтительной активности той или иной сенсорной системы и соответствующих моторных ответов. Таким образом, приобретенная **индивиду-**

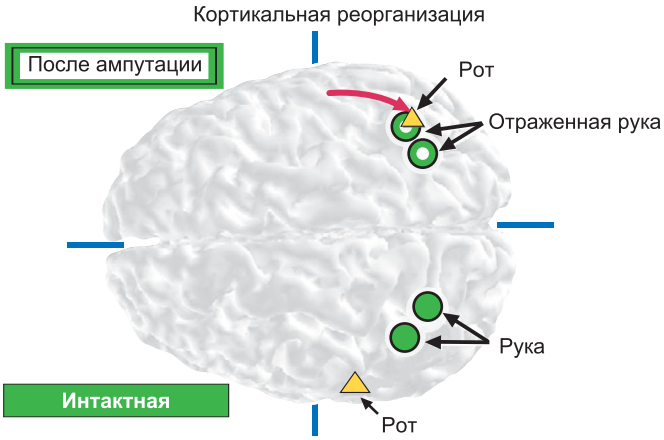



**Рис. 10.6. Кортикальная реорганизация при фантомных болях.** *Вверху*: полушарие мозга, противоположное ампутированной несуществующей руке, в которой ощущается боль. *Внизу*: противоположное полушарие с интактной связью с сохранившейся рукой. В соответствии с расположением области тела в соматосенсорном гомункулусе тактильная стимуляция руки в области большого пальца и мизинца (*зеленые круги внизу*) приводит к изменениям магнитного поля в области руки, а стимуляция губы и рта — к изменениям поля расположенной ниже области рта (*желтый треугольник*) (записано с помощью магнитоэнцефалографии (МЭГ)). В «ампутированном» полушарии вверху стимуляция рта приводит к изменениям магнитного поля в том числе и в области руки (*желтый треугольник вверху*). Расстояние между соматосенсорной областью рта и областью, соответствующей ампутированной руке, передается путем отражения целого полушария и прямо пропорционально интенсивности фантомных болей (*красная стрелка*). Чем дальше область рта «внедряется» в область руки, тем сильнее боль

**альность организма** (в отличие от генетической), может быть представлена в виде различных топографических изменяющихся с течением времени карт мозга.

**Фантомная боль.** На рис. 10.6 представлен пример смещения соматотопического представительства в постцентральной коре взрослого человека. После ампутации конечности, руки или груди (у женщин), а также при поперечном параличе (параплегии) часто возникают **фантомные ощущения и боли** (разд. 15.5). Пациент или пациентка при этом ясно и часто мучительно чувствуют отсутствующую конечность или часть своего тела.

На рис. 10.6 представлены вызванные магнитные поля, соответствующие тактильным стимулам ипсилатерально и контралатерально ампутированной руки в постцентральной извилине. Видно, что после раздражения стопы или губы с ампутированной стороны появляется сильное магнитное поле в области, соответствующей пальцам руки. Чем сильнее смещено корковое представительство губы или лица в области руки, тем сильнее будет фантомная боль.

При изменении таких топографических карт мозга снова демонстрируется применение правила Хебба: расширение топографического коркового представительства путем обучения осуществляется благодаря одновременной активации отдельных нейронов двумя соседними волокнами из соседних участков кожи или руки. В случае фантомной боли верхней конечности отростки нейронов из области рта прорастают в область бывшей руки и тем самым повышают вероятность одновременного возбуждения в области кисти ампутированной руки. Это результат не только исключительно количественного увеличения активности, которое отвечает за анатомические изменения, но и изменений, вызванных синхронной активностью.

**Коротко**

**Процесс обучения**

Для успешного процесса обучения необходимы различные факторы:

- генетически обусловленное созревание нервной системы;
- формирование и укрепление специфических синаптических связей под влиянием условий окружающей среды; синаптические контакты могут быть активны или активироваться из «спящего» состояния;
- элиминирование «избыточных» нейронных связей (прунинг) под действием условий окружающей среды.

Поскольку стимулирующая среда служит предпосылкой для модификации синаптических связей, последняя лучше протекает в стимулирующих, чем в бедных стимулами условиях.

**Нейронные основы**

Макроскопические и микроскопические **изменения мозга** посредством обучения происходят в соответствии с правилом Хебба: одновременная активация нейрона или участка мозга двумя возникающими возбуждениями усиливает связь между этими нейронами или участками мозга.

В качестве **места локализации процессов обучения** прежде всего можно было бы назвать пластичные синапсы дендритных шипиков нейронов. Обучение приводит к структурным изменениям в них, к элиминированию неиспользуемых синапсов, а также к распространению и модификации корковых представительств и соматотопических карт.

## 10.3. Клеточные и молекулярные механизмы обучения и памяти

### *Классическое обусловливание на клеточном уровне*

**!** Ассоциативное обучение можно объяснить изменениями свойств мембраны пре- и постсинаптических структур.

Как уже указывалось ранее, в качестве общей нейрофизиологической основы всего ассоциативного обучения рассматривается наличие синапсов Хебба. Молекулярные основы синапсов Хебба изучались на самых простых животных с простыми нейронными сетями.

У различных видов были выявлены поразительно схожие молекулярные изменения процессов обучения. В первую очередь были исследованы калифорнийский морской моллюск **аплизия** (морской заяц), чья нервная система включает почти 20 000 нейронов, морской моллюск *Hermissenda crassicornis*, а также обыкновенная плодовая мушка дрозофила. Все они продемонстрировали способности как к неассоциативному обучению наподобие привыкания и сенситизации, так и инструментальному и классическому ассоциативному обусловливанию (разд. 10.1).

Для **кратковременной памяти** и **классического обусловливания** в качестве конечного механизма показано **усиленное выделение медиатора** из синапсов сенсорных нейронов, принимающих участие в обучении. На **рис. 10.7**А представлен механизм классического обусловливания, на рис. 10.7Б — некоторые необходимые для этого процессы, происходящие на молекулярном уровне.

При одновременной активации пресинаптического сенсорного нейрона, который распространяет подпороговое раздражение (условный стимул, УС), со вторым пресинаптическим нейроном, который передает сверхпороговое раздражение (безусловный стимул, БС), усиливается связь между пресинаптическими и постсинаптическим нейронами.

Увеличение эффективности связи между нейронами заключается в **увеличении входа ионов $Ca^{2+}$** в цитоплазму посредством увеличения длительности потенциала действия в пресинаптических нейронах. Увеличение входа ионов $Ca^{2+}$ и длительность потенциала действия достигаются фосфорилированием и закрыванием калиевых каналов.

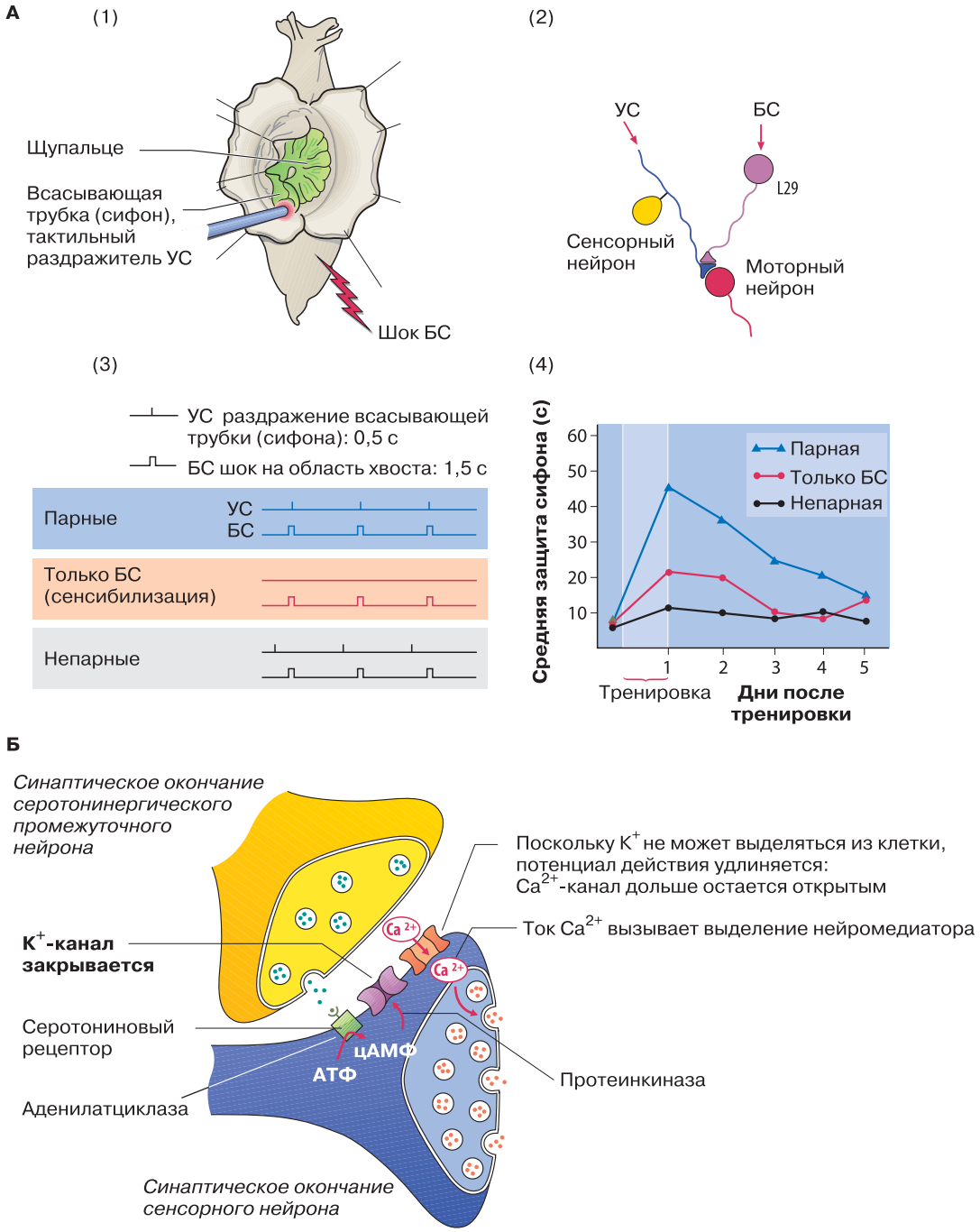



**Рис. 10.7. Классическое обусловливание у аплизии. А.** Порядок проведения опыта. (1) Тактильный раздражитель действует как условный стимул (УС), удар тока — как безусловный стимул (БС). Сокращение щупальца и сифона возникает в качестве реакции. (2) Взаимосвязь УС-нейрона и БС-нейрона. Оба пресинаптически конвергируют в моторном нейроне. (3) Обусловливание, сенсибилизация и контроль с неодновременным предъявлением стимулов. (4) Интенсивность условной реакции (*синий цвет*), сенсибилизации (*красный цвет*) и реакции в контрольных опытах (*черный*) в зависимости от времени обучения. **Б.** Молекулярные механизмы. Выработка 5-НТ интернейроном обусловливает закрывание калиевых каналов в синапсах сенсорного нейрона и, таким образом, приводит к удлинению потенциала действия, усилению входа $Ca^{2+}$ и выброса нейромедиатора. (По данным: Schmidt и Schaible, 2006.)

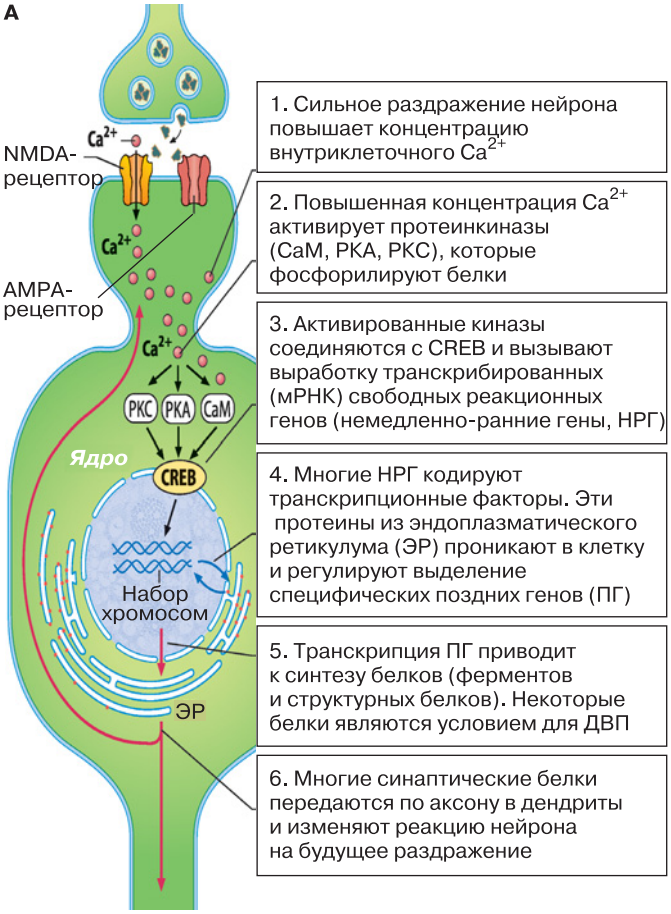
### *Молекулярные коинциденции*

**!** Одновременное предъявление двух видов стимулов или высокочастотная тетаническая стимуляция активируют долговременные внутриклеточные сигнальные каскады, связанные с обучением.

**Аденилатциклаза как детектор совпадений.** При классическом обусловливании оборонительного рефлекса сифона у аплизии безусловный стимул (например, удар током по хвосту) следует через 0,5 с за условным (например, слабым тактильным раздражением сифона и манжеты). Как у человека и других млекопитающих этот обнаруженный И. П. Павловым временной интервал, похоже, является оптимальным и у беспозвоночных для формирования молекулярно-опосредованной ассоциативной связи. Условный стимул, например, вызывает в сенсорном нейроне мантии аплизии ограниченный вход $Ca^{2+}$ (рис. 10.7Б). Несколько позже потенциалы действия, вызванные в других сенсорных нейронах безусловным стимулом (рис. 10.7А), приводят к выбросу серотонина. Рецептор серотонина связан с G-белком, который активирует фермент аденилатциклазу (разд. 2.2). Аденилатциклаза синтезирует цАМФ, который, в свою очередь, активирует зависимые от цАМФ сигнальные молекулы, например протеинкиназу А. Протеинкиназа А фосфорилирует различные белки, в том числе присоединяет фосфатную группу к калиевому каналу в мембране постсинаптического нейрона, из-за чего тот закрывается (рис. 10.7Б).

Ингибирование активности калиевых каналов приводит к увеличению длительности потенциала действия в пресинаптическом нейроне, а это в свою очередь способствует увеличению входа $Ca^{2+}$ и выброса медиатора.

**Долговременная потенциация (ДВП). Одновременное возбуждение** пре- и постсинаптических структур запускает в постсинаптической клетке каскад внутриклеточных процессов, которые, предположительно, протекают сходно с описанной в разд. 5.6 и в следующем абзаце **долговременной потенциацией** (рис. 5.16 и **рис. 10.8**).



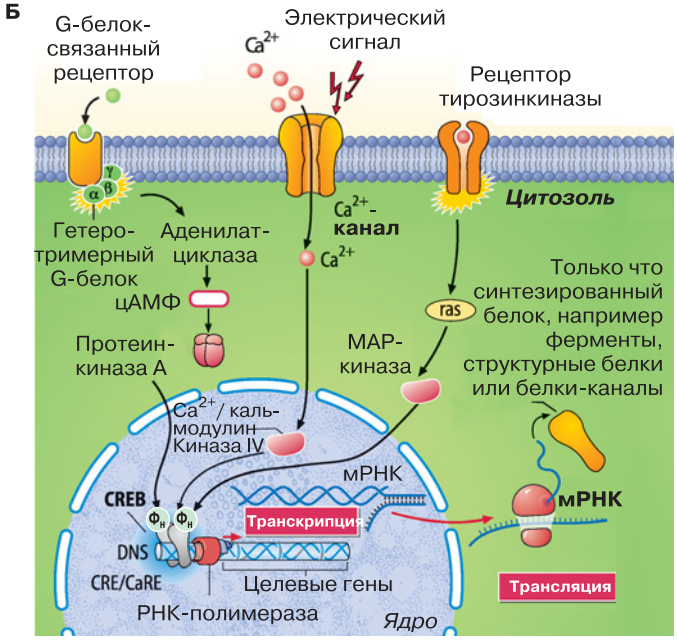




**Рис. 10.8. Внутриклеточные сигнальные каскады при обучении. А.** Последовательность нейрохимического каскада при ДВП в гиппокампе. **Б.** Регуляция транскрипции через CREB. Различные внутриклеточные каскады, вызванные ДВП, сходятся к протеинкиназе, которая фосфорилирует CREB. Наиболее распространенными протеинкиназами в нервных клетках являются $Ca^{2+}$/кальмодулинзависимая киназа, МАРК (митогенактивируемая протеинкиназа) и протеинкиназа А. Фосфорилирование обеспечивает связывание различных коферментов, которые стимулируют РНК-полимеразу и инициируют синтез РНК. РНК переносится в цитоплазму, где запускает трансляцию белка. Дальнейшие объяснения см. в тексте

В конце сигнального каскада происходит высвобождение ретроградного посредника (*мессенджера*), например **оксида азота** (NO) или **углерода** (CO) или фактора роста нервов, которые диффундируют в пресинаптическую клетку и там поддерживают повышенный уровень активности (**синаптический диалог**).

При долговременной потенциации различают **краткие процессы**, продолжающиеся после однократного тетанического раздражения в течение минут или часов, и **долгие**, продолжающиеся в течение дней или недель после многократного тетанического раздражения (кратковременная и долговременная память). Долговременная потенциация возникает преимущественно в гиппокампе, оттуда она передается в соответствующие отделы коры (разд. 10.4). Длительную долговременную потенциацию можно нарушить не путем блокады синаптической передачи, а только с помощью **блокады синтеза белка**.

### *Синтез белка и долговременная память*

**!** Консолидация и долговременная память связаны с изменениями экспрессии генов и синтеза белка.

**Синтез белка.** Нарушение синтеза белка (например, действием определенного антибиотика) у крыс и мышей незадолго после или во время тренировки приводит к продолжительному **нарушению консодидации** и соответственно долговременной памяти. Кратковременная память, напротив, не повреждается при ингибировании биосинтеза белка после обучения. Это означает, что для консолидации необходим ненарушенный биосинтез белка в критический период во время и после обучения или при реконсолидации после воспроизведения выученного навыка. Однако остается открытым вопрос, вырабатывается при макромолекулярном синтезе протеинов долговременная память путем стабилизации внутриклеточных и внеклеточных механизмов кратковременной памяти или же включаются **новые** процессы, которые позднее приводят к продолжительным изменениям эффективности синаптической связи.

**Клеточные комплексы.** При всех предварительных представлениях о клеточных механизмах памяти нельзя забывать, что индивидуальность и **содержимое памяти** заложено не в **отдельной клетке** или **синапсе**, а, как описано в разд. 8.3, всегда находит свое соответствие в **нейронных сетях** или **комплексах** (*assemblies*) и не может быть сведено к молекулярным сигнальным каскадам. Как мы узнали из предыдущих разделов, специфика накопленной информации определяется через модификации синаптической эффективности в конкретных нейронных сетях. Основу этих модификаций составляют различные молекулы:

- ферменты, регулирующие синтез и распад медиаторов;
- молекулы рецепторов на постсинаптической мембране;
- структурные белки;
- белки межклеточного узнавания (разд. 2.2).

### *Внутриклеточные каскады реакций при экспрессии белка*

**!** Экспрессия новых белков после одновременного возбуждения зависит от активации белка, связывающего цАМФ-зависимый элемент (CREB).

**Генная экспрессия и передача информации в долговременную память.** На рис. 10.8А представлены отдельные стадии нейрохимического каскада, которые вызваны индукцией долговременной потенциации (или другими волнами возбуждения, возникшими при одновременном раздражении двух синапсов). На рис. 10.8Б схематично представлена последовательность процессов, протекающих на клеточной мембране и в ядре.

Внутриклеточные посредники (*вторичные мессенджеры*), которые синтезируются при продолжительном возбуждении или торможении постсинаптической клетки, стимулируют экспрессию белков через синтез РНК. Механизм, который приводит к этим продолжительным внутриклеточным изменениям, — долговременная потенциация. **Для образования новых белков** требуется как минимум 30–60 мин, тогда как описанные выше процессы фосфорилирования и ионные токи оказываются гораздо более быстрыми (от нескольких миллисекунд до минут). Генетические «переключатели» могут надолго изменять структуру и свойства ответа нейрона. Количество синтезированного белка зависит от скорости транскрипции РНК на матрице ДНК.

Синтез белка начинается со связывания **транскрипционных факторов** с ДНК определенной хромосомы. Как правило, они связываются с ДНК в начале определенной последовательности генов. В результате этого фермент РНК-полимераза может «состыковаться» с промоторной областью ДНК и начать транскрипцию (рис. 10.8).

**CREB как активатор транскрипции.** Описанные выше внутриклеточные сигнальные каскады (рис. 10.7 и 10.8) регулируют экспрессию генов путем трансформации транскрипционных факторов из неактивного состояния в активное, в результате они оказываются способными связывать ДНК. В этом важном этапе задействован белок, связывающий цАМФ-зависимый элемент (CREB), в качестве универсального активатора транскрипции.

Как правило, в неактивных клетках CREB локализован в начале генной последовательности на ДНК. Поэтому в неактивном состоянии он назы-

вается лишь цАМФ-зависимым элементом (CRE) (рис. 10.8Б). Только **продолжительное** фосфорилирование CRE приводит к его активации.

Сказанное выше схематично представлено на рис. 10.8. Особенно важную роль играет внутриклеточный кальций ($Ca^{2+}$), который вызывает фосфорилирование CRE, и в данном случае последний называется CaRE (Ca-зависимый элемент). Многие гены можно регулировать с помощью CREB, например гены предшественников катехоламинов, нейропептидов и нейротрофинов (*brain derived neurotrophic factor*, или BDNF, NGF, SP; разд. 5.5). Таким образом специфически изменяются количество и эффект нейромедиаторов, структура молекул клеточной мембраны, а также «картография» головного мозга (например, нейронные карты, как описано выше).

**Коротко**

**Молекулярные основы процессов обучения: кратковременная память**

В молекулярных механизмах обучения и памяти есть различия между ассоциативным обучением или кратковременной памятью и долговременной памятью.

**Простые ассоциации** возникают путем усиления синаптических связей между теми сенсорными нейронами, которые проводят возбуждение от условного и безусловного стимулов к эфферентным нейронам. Одновременность двух предъявленных стимулов активирует внутриклеточный сигнальный каскад, что ведет к повышению внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$ и выбросу медиатора.

**Молекулярные основы процессов обучения: долговременная память**

За **перевод** однажды выученной информации в долговременную память отвечают процессы долговременной потенциации в гиппокампе и коре.

- **Долговременная память**: фиксация информации в долговременной памяти осуществляется путем стимуляции или ингибирования синтеза белков каналов клеточной мембраны под управлением генетического аппарата. Образование долговременного следа памяти зависит от синтеза новых канальных белков, которые на длительный срок изменяют возбудимость постсинаптической клеточной мембраны.
- **Внутриклеточные каскады экспрессии белка**: при долговременной потенциации или иначе вызванном увеличении входа ионов $Ca^{2+}$ протеинкиназа фосфорилирует CREB на ДНК либо напрямую в результате действия $Ca^{2+}$, либо через аденилатциклазный сигнальный каскад. В клеточном ядре активируется транскрипция, а на мембране эндоплазматического ретикулума — трансляция, в результате чего на постсинаптической мембране появляются новые молекулы ферментов синтеза и распада нейромедиаторов, структурных белков и рецепторов.
- **Изменение ответной реакции клетки в результате обучения**: благодаря изменению структуры постсинаптической мембраны модифицируется возбудимость этой клетки в клеточном комплексе и соответственно изменяется вероятность генерации ответа и его распространение в данном клеточном ансамбле.

## 10.4. Нейропсихология обучения и памяти

Нейропсихология изучает взаимосвязь между мозгом и поведением у больных людей. Исследуются пациенты, которые имеют определенные нарушения структуры и функции головного мозга. Из изученных патологий поведения (например, ухудшение памяти) следует вывод о значимости разрушенных областей мозга.

### *Заучивание фактов и событий: эксплицитная (декларативная) память*

! Система памяти медиальных отделов височной доли ответственна за формирование ассоциативных связей при декларативном (эксплицитном) обучении.

**Формы амнезии.** Начало для создания систематической классификации памяти на нейробиологической основе положил единичный случай с пациентом Г. М. (1926–2008), страдающим от тяжелой антероградной амнезии после двустороннего удаления гиппокампа и вышележащих слоев коры. Это осложнение возникло после операции и продолжалось в течение 30 лет вплоть до смерти пациента.

Термином **антероградная амнезия** обозначают расстройство, когда человек после повреждения мозга (несчастный случай, кровоизлияние в мозг, операция и т. д.) не сохраняет новую информацию (не обучается) и не может воспроизвести ее.

Под **ретроградной амнезией** мы понимаем ситуацию, когда человек не может вспомнить события до повреждения мозга, например до несчастного случая.

Больной Г. М. и многие исследованные после него пациенты с амнезией на первый взгляд не воспринимали никакой новой информации и не могли вспомнить события, произошедшие после разрушения гиппокампа. При детальном экспериментально-психологическом исследовании, однако, выяснилось, что у них сохранилась способность к процедурному (имплицитному) обучению. Систематические исследования этих пациентов и изучение повреждений мозга у обезьян показали, что

декларативное обучение, напротив, зависит от целостности гиппокампа, энторинальной коры и расположенных над ней перириналных и парагиппокампальных областей.

Сходные дисфункции встречаются при **синдроме Корсакова** (см. 10.3). Пациенты с таким синдромом демонстрируют интактную имплицитную (процедурную) память при частичной потере эксплицитной (декларативной) памяти. Диэнцефально-фронтальная система анатомически тесно связана с системой медиальных отделов височных долей, но прежде всего обладает функциями рабочей памяти, от целостности которой зависит система памяти медиального отдела височной доли. В случае **конфабуляции**, однако, бывает так, что задняя орбитально-фронтальная кора разрушается (при синдроме Корсакова — из-за токсического воздействия алкоголя), и из-за этого выходит из строя значительная часть кортикальной системы дофамина: эта система больше не показывает, что за реакцией следует вознаграждение, и в результате человек не меняет своих высказываний и убеждений.

### 10.3. *Синдром Корсакова*

Карл Вернике в 1881 г. описал «энцефалопатию», которая после отравлений и потребления алкоголя приводит к атаксии (нарушению равновесия), периферической нейропатии с болями и нарушением ориентации. Сергей Корсаков в 1887 г. дополнил описание этого синдрома тяжелым нарушением памяти (амнезией) с конфабуляциями. Конфабуляции — это «изобретения» пациентов для упорядочивания выпавших из памяти эпизодов. Пациентами, как правило, становятся люди, злоупотребляющие алкоголем, и потребление алкоголя у них сопровождается хроническим заболеванием печени с дефицитом витамина $B_1$ (тиамина). Тиамин необходим для синтеза ацетилхолина и ГАМК в мозге. Недостаток тиамина, прежде всего в маммилярных телах и дорсомедиальном ядре таламуса, приводит к отмиранию клеток. Обе области посылают проекции в гиппокамп и зоны префронтальной коры, которые отвечают за исполнительную функцию и декларативную память. В отличие от повреждений системы гиппокампа и медиального отдела височной доли при синдроме Корсакова говорят о «диэнцефальной амнезии». Корсаков описывал своего пациента таким образом: «Пациент забывает даже то, что произошло за минуту до этого: ты входишь, говоришь с ним, выходишь на минуту, снова входишь, и пациент совершенно не помнит, что ты только что был у него... Если ты спрашиваешь его, как он провел время, зачастую он рассказывает историю, которая не имеет ничего общего с тем, что произошло на самом деле; например, он рассказывает, что вчера он ездил в город, хотя он уже два месяца пребывает в постели и т. д.».

**Роль медиальных отделов височных долей при декларативном (эксплицитном) обучении.** На рис. 10.9 представлено устройство медиального отдела височной доли, ответственного за декларативное обучение. Гиппокамп получает через энторинальную кору информацию из всех ассоциативных зон неокортекса, а также из структур лимбической системы, прежде всего поясной извилины и орбитально-фронтальной коры, а также из различных областей височной доли. Все эти связи являются двусторонними, т. е. гиппокамп имеет

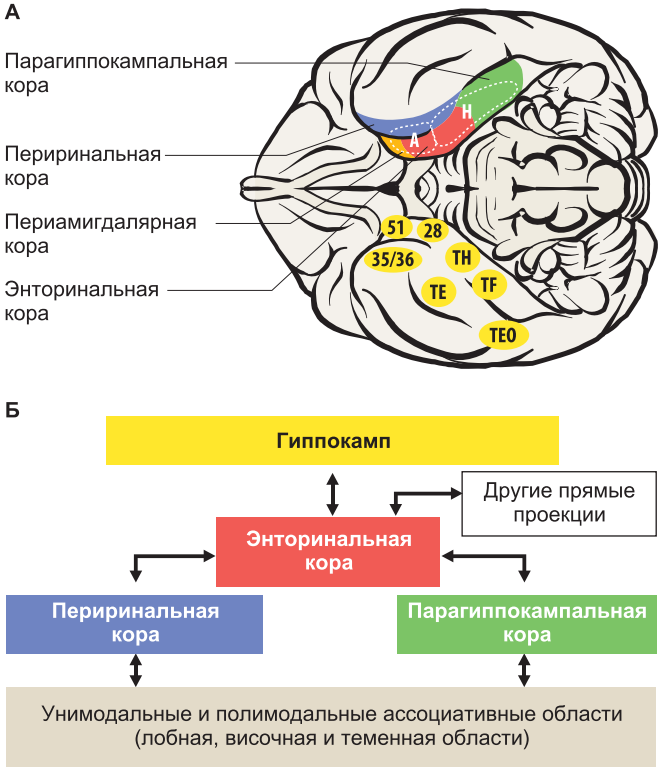



**Рис. 10.9. Система медиальных отделов височной доли и гиппокампа. А.** Вид мозга обезьяны с вентральной стороны с различными местами повреждения, которые приводят к амнезии в животных моделях. Миндалина (А) и гиппокамп (Н) изображены пунктиром, а соседние кортикальные области выделены цветом: *синим* — перириналная кора (зона 35 и 36); *оранжевым* — периамигдалярная кора (зона 51); *красным* — энторинальная кора (зона 28) и *зеленым* — парагиппокампальная кора (зоны TH и TF). **Б.** Схематичное строение системы памяти медиального отдела височной доли (TE). Энторинальная кора проецирует информацию в гиппокамп, причем две трети корковых афферентов в энторинальной коре исходят из соседних перириналных и парагиппокампальных областей коры. Они в свою очередь передают проекции от унимодальных и полимодальных областей коры (например, TEO, височно-затылочной коры). Энторинальная кора также получает прямые афференты из орбитофронтальной коры, поясной извилины, коры островковой доли и верхней части височной доли. Все эти проекции являются реципрокными. (По данным: Birbaumer и Schmidt, 2006.)

также эфферентные соединения с ассоциативными зонами коры, где в рамках накопления памяти осуществляются собственно долговременные изменения (см. 10.4 и разд. 10.3).

### 10.4. *У лондонских таксистов увеличен гиппокамп*

Лондонские таксисты должны пройти двухгодичную подготовку по навигации в городе и сдать множество строгих экзаменов. Поэтому их ориентационные навыки намного лучше, чем у среднестатистического представителя населения. При ПЭТ-исследовании, проведенном у 16 таксистов с разным по длительности опытом работы, было выявлено, что их задний гиппокамп значительно увеличен в размерах, а передний сильно уменьшен. Усиление кровоснабжения в правой части заднего гиппокампа положительно коррелировало (r = 0,6) с опытом водителя (время работы за год). Сокращение кровотока в правой части переднего гиппокампа негативно (r = –0,6) коррелировало с опытом. Этот результат побудил сотрудников еженедельника «Экономист» к ироничному замечанию: «Однако остался открытым вопрос, связана ли потеря ткани переднего гиппокампа с твердыми политическими убеждениями, которыми отличаются лондонские таксисты?»

## *Контекстное обучение*

**!** Гиппокампальная система соединяет в коре изолированное содержимое памяти в более общий контекст.

Система медиальных отделов височной доли должна быть активной во время предъявления или повторения материала для запоминания, чтобы между различными стимулами, которые предъявлены во время запоминания, могли образовываться ассоциативные связи. Гиппокамп и вышележащая энторинальная кора должны связывать между собой как во времени, так и в пространстве различные представления об окружающей среде, в которой происходит процесс обучения.

Создание такого **контекста** необходимо прежде всего в случаях, когда должны запечатлеваться новые ситуации и новый учебный материал, поскольку появляющиеся новые ощущения и новые мысли, которые до сих пор не были связаны **ассоциативно**, должны быть соединены друг с другом. Как только вновь приобретенное содержимое памяти оказывается связано воедино ассоциативными связями, на более позднем этапе достаточно небольшого отрезка или отдельного аспекта этой ситуации, чтобы **воспроизвести ее** целиком. Гиппокампальная система, таким образом, объединяет корковые представительства определенной ситуации между собой, так что они образуют единый комплекс

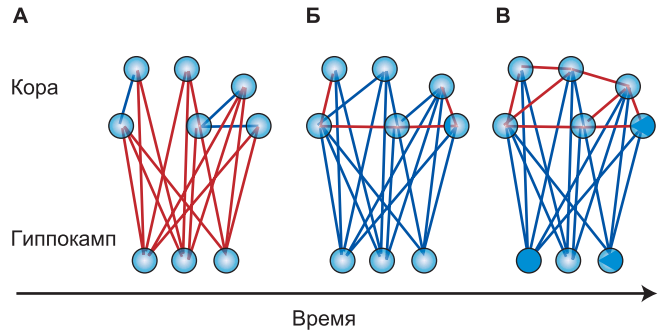



**Рис. 10.10. Необходимые и избыточные связи между гиппокампом и корой в процессе консолидации.** Необходимые ассоциативные связи обозначены *красным*, *синим* — слабые ассоциативные связи. **А.** В начале запоминания клеточные ансамбли коры (*круги*) соединяются с гиппокампом. Внутрикорковые ассоциативные связи, однако, еще очень слабы (*синие линии*). **Б.** В результате повторения кортико-гиппокампальные связи ослабляются, а внутрикорковые становятся сильнее (*красные соединения вверху*). Но не все внутрикорковые связи стабильны и активны (*несколько красных связей внутри коры*). **В.** После завершения консолидации кортико-гиппокампальные связи избыточны (*все синие*), и крепкие внутрикорковые связи становятся достаточными для воспроизведения

(*binding*). Если эта система перестает действовать, то каждая ситуация кажется нам новой, совершенно независимо от того, как часто мы уже видели или переживали ее, поскольку она не имеет никакого отношения к одновременно представленным ее аспектам.

На **рис. 10.10** показана модель консолидации содержимого декларативной памяти: на начальных этапах запоминания новая информация накапливается как схема ассоциативных связей между гиппокампом и корой, поскольку отдельные элементы события (цвет, предметы, звуки и т. д.) становятся в коре раздельными и несвязанными, в то время как гиппокамп может быстрее объединять их ассоциативно (рис. 10.10А). При нарушении системы любая консолидация новой, прежде всего эпизодической, информации прекращается, тогда как уже консолидированная и меньше связанная с гиппокампом семантическая информация сохраняется. Путем повторной реактивации при сознательном воспоминании кора тоже замедленно образует ассоциации между отдельными элементами ситуации (Б). По завершении консолидации гиппокамп больше не участвует в этом процессе (В), и воспроизведение активирует весь эпизод как единое целое в коре.

## *Имплицитное (процедурное) обучение*

**!** Обучение навыкам зависит от функционирования моторных систем и базальных ганглиев.

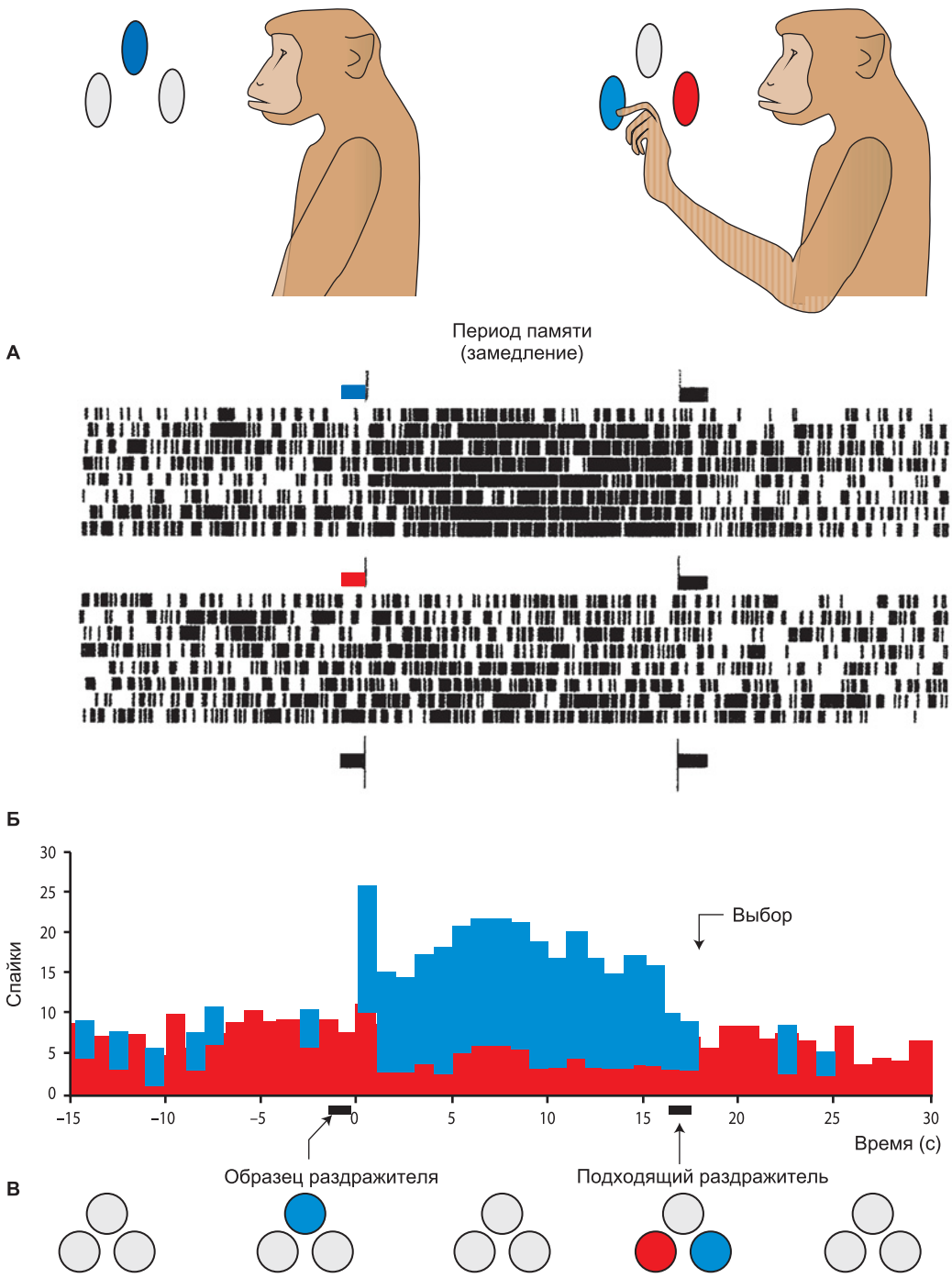



**Рис. 10.11. Задание на нахождение соответствия образцу с задержкой.** В этом классическом эксперименте обезьяна обучается с задержкой реагировать на несколько категорий стимулов (на цвет, а не на расположение), в данном случае на синюю световую кнопку (*вверху*). **А.** Отражено исходное расположение световых кнопок, когда предлагается правильный стимул (*вверху синий*), ниже — расположение кнопок, когда предлагается неправильный стимул (*красный*). Обезьяна показывает, что узнала стимул (синюю световую кнопку), когда нажимает на световую кнопку того же цвета, что и у показанного ранее образца, в присутствии однородных стимулов других цветов (**В**, реакция выбора). Это означает, что мозг сохраняет цвет исходного стимула в памяти в период задержки, что является типичным действием рабочей памяти. Обезьяна сообщает тем самым: «это то, что я видела». В период задержки в задачах на запоминание повышается частота возбуждения клеток в дорсолатеральной префронтальной коре (**Б**, *голубая* гистограмма)

**Виды и области имплицитного обучения.** Могут быть выделены различные виды имплицитного обучения (рис. 10.1). Для каждого из этих процессов обучения в качестве структурной предпосылки можно идентифицировать различные системы мозга. Между видами живых существ имеются большие различия в нейроанатомической основе реализуемых механизмов обучения. В целом корковые процессы играют в управлении процедурной памятью более ограниченную роль, чем при декларативном обучении, хотя человеку для приобретения и поддержания **моторных навыков** необходимы моторные и префронтальные области коры. Однако тот факт, что большинство процедурных процессов обучения труднодоступны для сознательного вспоминания, в целом рефлексивны и не требуют активного сознательного процесса поиска, уже показывает, что первичные подкорковые области, прежде всего **базальные ганглии** и **мозжечок**, отвечают за регулирование процедурного обучения навыкам.

**Повреждение мозга и имплицитное обучение.** Можно показать, что у человека простое классическое обусловливание моргания и прайминг невозможны после повреждения червя мозжечка. При классическом **обусловливании рефлекса** смыкания век нейтральный звук (УС) предъявляется одновременно с потоком воздуха (БС), так что через несколько повторов УС способен запустить условную реакцию (УР) смыкания век.
Однако у пациентов с повреждением мозжечка нарушения не затрагивают механизмы декларативной памяти, т. е. эти люди могут и дальше воспринимать и накапливать в памяти факты, эпизоды и данные («знания»). Единственное, чего недостает, это сохранения в памяти временных последовательностей целенаправленных движений («навыков»). Приобретение и воспроизведение сложного поведения и навыков связаны у человека с функционированием базальных ганглиев, прежде всего **неостриатума**.

## *Рабочая память*

**!** Процессы рабочей памяти поддерживают в стабильной форме информацию, которая больше не доступна напрямую сенсорным системам, и подготавливают эту информацию для передачи в более долгосрочные накопители, например с помощью группирования (*chunking*). Для этого требуется дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛ-ПФК).

**ДЛ-ПФК** у человека участвует в поддержании мозговой активности при выполнении визуально-пространственных задач. В то же время правая вентральная часть нижней лобной извилины (вентральная ПФК, зона 45/47) в составе рабочей памяти вместе с правой нижней частью височной доли в течение некоторого времени сохраняет **значение** зрительных объектов в вентральном пути передачи визуальной информации (гл. 18), до того как они ассоциативно связываются между собой в системе медиальных отделов височной доли и накапливаются там. Передняя часть нижней лобной извилины (зоны 45/47) осуществляет семантическую переработку речевой информации вместе со средней височной извилиной (зона 21). Значимость и механизмы рабочей памяти представлены на **рис. 10.11** на примере задания по нахождению соответствия образцу с задержкой в эксперименте на животных: обезьяна должна ждать некоторое время и вначале (слева сверху на рисунке) активно сохранять информацию о предъявленном стимуле (синий овал) в памяти, прежде чем она нажмет на нужную клавишу (справа сверху) с продемонстрированной ранее фигурой (и при правильном решении вознаграждается за это).

Для тактильных, слуховых и визуальных задач рабочей памяти и представлений (которые также относятся к функциям рабочей памяти) необходимо, чтобы наряду с префронтальными областями были активны те или иные вторичные проекционные зоны для длительного накопления предварительно обработанной информации. Как уже отмечено выше, префронтальные области рабочей памяти принимают центральное участие в организации информации (группировании) при ее сохранении и отборе релевантной для целенаправленного действия информации. Таким образом, данные структуры осуществляют функции внимания (гл. 9).

### Коротко

**Нейропсихология памяти**

- **Антероградные виды амнезии**: возникают после двустороннего удаления или разрушения медиального отдела височной доли и нижележащих структур, таких как гиппокамп и части лимбической системы. Пациенты не могут сохранять и воспроизводить новую эксплицитную информацию, однако вполне могут обучаться новым моторным и когнитивным навыкам имплицитно.
- **Ретроградные виды амнезии**: пациенты не могут вспомнить событий, которые произошли до повреждения мозга.

**Нейробиологические основы**

- **Декларативное (эксплицитное) обучение**: осознанное накопление и поиск информации, прежде всего фактов и событий, требуют функционирования медиального отдела височной доли и гиппокампа.
- **Процедурное (имплицитное) обучение**: классическое обусловливание и приобретение моторных навыков зависит от целостности сенсомоторных систем и базальных ганглиев.
- **Рабочая память**, прежде всего в дорсальных и вентральных участках префронтальной коры и вторичных проекционных полях, некоторое время сохраняет воспринятую информацию, организует ее и отбирает релевантные для действия фрагменты.

## Литература

Baars B, Gage N (eds) (2007) Cognition, Brain, and Consciousness. Academic Press, New York

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Braitenberg V, Schüz A (1991) Anatomy of the cortex. Springer, Berlin Heidelberg New York

Eichenbaum H (2002) The cognitive neuroscience of memory. Oxford Univ Press, Oxford

Hebb DO (1949) The organization of behavior, Wiley, New York

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) (2000) Principles of neural science, 4th edn. Elsevier, New York

Purves D et al (eds) (2008) Principles of Cognitive Neuroscience. Sinauer, Sunderland, MA

Roediger HL III, Dudai Y, Fitzpatrick S (eds) (2007) Science of Memory: Concepts. Oxford University Press, Oxford.

Rosenzweig M, Breedlove SM, Watson N (2004) Biological psychology, 4th edn. Sinauer, Sunderland, MA

Squire LR (2004) Memory. Rev Issue Neuron 44: 5–208

Weinberger NM (2004) Specific long-term memory traces in primary and auditory cortex. Nat Rev Neurosci 5: 279–290

# Глава 11

# Мотивация и эмоции

*Вильфрид Йениг, Нильс Бирбаумер*

## Введение

Господин С., 47 лет, владелец туристического агентства, во время поездки был задержан в состоянии алкогольного опьянения с концентрацией алкоголя в крови 2,3 промилле. При медицинском обследовании выяснилось, что господин С. начал употреблять спиртное с 15 лет. Во время службы в Бундесвере потребление им алкоголя увеличилось с 3 до 10 бутылок пива в день, а иногда значительно больше. Отец господина С. страдал алкоголизмом. После службы в Бундесвере господин С. изучал экономику и организацию производства и вступил в студенческое сообщество, члены которого также много употребляли спиртного. После женитьбы и до рождения сына господин С. сократил потребление алкоголя в среднем до двух бутылок пива, но на выходных нередко выпивал больше. Наконец, появились нарастающие социальные проблемы. После консультации клинического психолога он решил пройти стационарный шестимесячный курс лечения от алкогольной зависимости, затем вернулся к трезвому состоянию.

Спустя полтора года господин С. встретил на улице друга студенческих лет. Тот пригласил его в пивную. После попыток отказаться господин С. все-таки заказал кружку пива, поскольку друг убедил его, что такое количество не приведет к возврату алкоголизма. В этот вечер господин С. вернулся домой совершенно пьяный. Вскоре он снова вернулся к старому образу жизни.

Этот типичный случай показывает: как правило, рецидивы вызваны не симптомами отмены, а положительно кондиционированными (т. е. ассоциирующимися с положительным эмоциональным действием) косвенными раздражителями (друг, пивная) на фоне конститутивно повышенного риска алкоголизма.

## 11.1. Эмоции как физиологические реакции приспособления

### *Психические силы и психические функции*

> **!** Мотивации (стремления) и эмоции — это те психические силы, которые определяют возникновение, интенсивность и направление (приближение — отдаление) поведения и многих психических функций (мышления, восприятия, обучения).

**Мотивация.** Любое поведение **мотивировано** и зависит не только от внешних и внутренних (например, уровня сахара в крови) **раздражителей** и **генетических предрасположенностей**, но и прежде всего от состояния мозга. Мотивация означает, что вероятность возникновения определенных паттернов поведения при специфических стимулах внутренней среды организма или внешнем раздражении зависит от уровней возбуждения активирующих или тормозных систем в головном мозге.

**Гомеостатические и негомеостатические потребности.** Под потребностью мы понимаем такие нервные процессы, которые приводят к предпочтительному выбору группы определенных поведенческих паттернов (например, прием пищи) при ограничении других паттернов (например, сексуального поведения и размножения).

- **Гомеостатические потребности** ориентируются на заданные значения паттернов внутренней среды организма. При отклонениях от этих величин запускается стереотипная последовательность паттернов до восстановления заданной величины. **Заданные паттерны**, которыми управляет мозг (например, температуру ядра тела или осмолярность крови), нельзя считать фиксированными (как в случае с техническими автоматами); они в зависимости от внутренних

и внешних условий организма могут существенно варьировать.

- При **негомеостатических потребностях** сила потребности гораздо больше зависит от влияния обучения и окружающей среды, чем при гомеостатических потребностях.

Поддержание температуры, голод, жажда, сон и, вероятно, некоторые вегетативные реакции являются гомеостатическими. Сексуальность, стремление к исследованиям, потребность в общении организованы негомеостатически.

**Подкрепление. Положительное подкрепление** (раздражение вознаграждением, например кормом) способствует повтору поведения (например, нажатие лапой на педаль в ответ на световой сигнал у крысы), если подкрепление становится сильнее непосредственно после этого поведения. **Отрицательное подкрепление** («стимуляция наказанием», например болезненная электростимуляция), напротив, служит фактором, который вызывает подавление паттернов поведения. Нейронные системы положительного и отрицательного подкрепления способствуют формированию синаптических связей между сенсорными системами (например, зрительной системой, которая воспринимает световой сигнал перед нажатием на педаль) и моторной нейронной системой, контролирующей определенное поведение (например, собственно нажатие).

Когнитивные процессы, такие как сравнение ожидаемой и реальной вероятности подкрепления, также определяют, какое влияние подкрепление оказывает на поведение: у высших млекопитающих, чье поведение в значительной степени определяется обучением, успешный исход будет является положительно подкрепляющим, если встречается чаще ожидаемого, и негативно подкрепляющим (т. е. наказанием), если встречается реже ожидаемого.

**Эмоции.** Эмоции — это нервные реакции (психические силы) относительно небольшой продолжительности, которые способствуют запуску определенных паттернов поведения и изменению содержания памяти, вызываемых внешними или внутренними событиями. Они организуются мозгом, состоят из субъективных, вегетативных, нейроэндокринных и соматосенсорных реакций и называются в том числе эмоциональным поведением. Эмоции воспринимаются в градациях «приятный»—«неприятный» (приближение—отдаление) и «возбуждающий»—«успокаивающий».

### *Приближение и отдаление*

> **!** Эмоции — это способы поведения (субъективные, моторные, вегетативные, эндокринные реакции), которые воспринимаются положительными или негативными, а также активирующими или успокаивающими и участвуют в адаптации организма к изменяющимся условиям окружающей среды.

**Первичные и вторичные эмоции.** Высшие позвоночные обладают репертуаром эмоциональных сценариев поведения, которые развивались в ходе эволюции. Этот репертуар состоит:

- из шести **базовых** (или **первичных**) эмоций: страха (неопределенная эмоция), испуга (направленная эмоция), печали, отвращения, радости, удивления и
- из **вторичных («социальных») эмоций**, которые модулируются на основе первичных эмоций через культуру и воспитание.

Эмоции продолжаются от нескольких секунд до минут. Они варьируют в градации **активации** (возбужденный—спокойный) и **валентности** (положительный—приближающийся и негативный — отдаляющийся). От первичных и вторичных эмоций отличаются настроения, которые продолжаются в течение часов и дней. **Настроениями** называют **эмоциональные тенденции** реакций, которые делают появление определенных эмоций более вероятным («раздраженное настроение», к примеру, чаще приводит к гневу). Их можно также назвать **фоновыми эмоциями**.

**Паттерн эмоциональных реакций.** Каждая базовая эмоция обладает характерным паттерном реакции (**рис. 11.1**). Шесть базовых эмоций лучше всего можно увидеть в выражении лица, которое возникает из-за нейронной активности лицевой мускулатуры. Хотя развитие и выражение эмоций у человека тесно связано с когнитивными функциями (восприятие, оценка внешних и внутренних

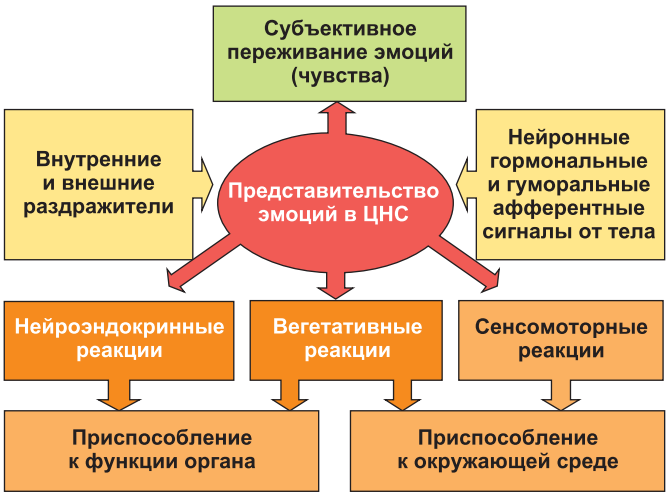



**Рис. 11.1. Центральное представительство эмоций и их связи.** Схема центрального представительства эмоций и отношения к сенсомоторным, вегетативным и эндокринным реакциям, с одной стороны, и эмоциональным ощущениям — с другой. Центральное представительство модулируется афферентными обратными сигналами из организма, которые могут быть нейронными (например, исходить из внутренних органов или из глубокой соматической области) или эндокринными (исходить из эндокринных желез или клеток в желудочно-кишечном тракте)

раздражителей, память), базовые эмоции существуют независимо от воспитания и культурного пространства. Базовые эмоции можно обнаружить в культуре всех районов Земли и интерпретировать их биологическое значение.

**Функция эмоций.** Базовые эмоции развились в ходе эволюции высших приматов в качестве механизма коммуникации приближения и отдаления. Они служат быстрой мобилизации комплексных поведенческих стратегий и обладают социальными функциями:

- **интраперсональные функции** заключаются в отборе определенного репертуара поведения и **фокусировании внимания** и памяти на этом репертуаре. При этом эмоции обладают свойствами **сигналов, направленных внутрь мозга**. Они усиливают или затормаживают поведенческий паттерн и побуждают индивида приспособиться к изменениям в окружающей среде и социальном поле путем формирования новых поведенческих программ;
- **экстраперсональные функции** заключаются в коммуникации, а также в приближении к сородичам либо отдалении от них.

Сигнальный характер эмоций по отношению к сородичам интерпретируется следующим образом: **выражение испуга** и **избегание** сигнализируют об опасности; **печаль** (от потери) означает изоляцию, готовность помочь; **радость** и **экстаз** сигнализируют об овладении, приобретении партнера; **отвращение** означает отказ; **удивление** интерпретируется как ориентация.

### *Выражение эмоций*

> **!** Эмоции выражаются через специфические реакции приспособления вегетативных систем, с которыми коррелируют сенсомоторные реакции (например, выражение лица).

**Периферические физиологические реакции.** Не только сенсомоторные реакции (например, побег, выражение лица), но и **вегетативные реакции** приспособления специфичны для различных базовых эмоций. Они проявляются как быстрые изменения частоты сокращений сердца (в зависимости от активности симпатических и парасимпатических нейронов), потоотделение кожи рук (электрическое сопротивление кожи) и кровоснабжение кожи (в зависимости от активности сосудосуживающих нейронов) (**рис. 11.2**).

**Центрально-нервные реакции.** Вегетативные реакции, сопровождающие эмоции, являются не общими реакциями активации, а выражением того, что мозг выборочно активирует во время эмоций те нейронные программы, которые приводят к специфическим вегетативным процессам приспособления. В коре, лимбической системе

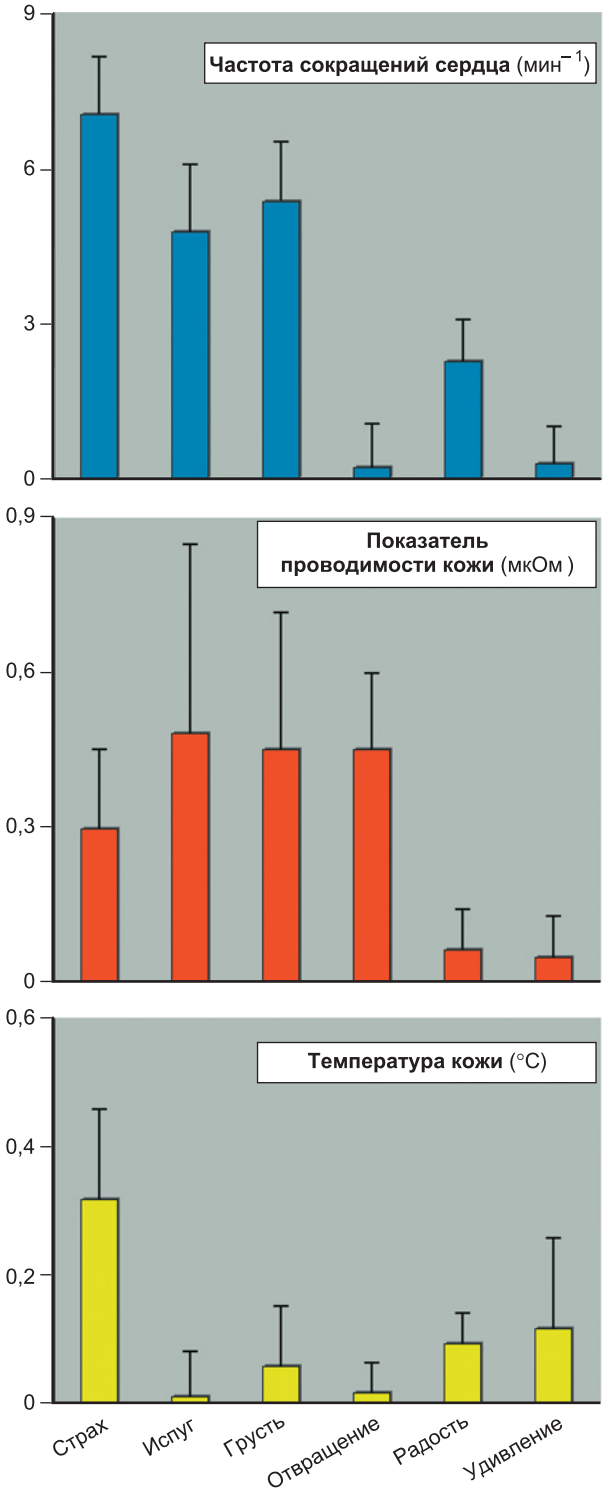



**Рис. 11.2. Изменение вегетативных параметров при основных эмоциях.** Выражение основных эмоций на лице вызвано у испытуемых указаниями экспериментатора. Одновременно измеряли частоту сокращений сердца (в мин$^{-1}$, зависима от активности в парасимпатических нейронах), температуру кожи пальца (в °C; кровоснабжение кожи в зависимости от активности кожных сосудосуживающих нейронов) и проводимость кожи (в мкОм; в зависимости от активности в нейронах потовых желез). Данные об ощущаемых эмоциях были получены при опросе 12 испытуемых

и гипоталамусе представлены не только эмоции и их сенсомоторные реакции, но и специфические вегетативные реакции адаптации организма. Субъективно пережитые эмоции (чувства), их моторное проявление (выражение лица) и способ активации вегетативных и гормональных систем связаны друг с другом.

**Теория эмоций по Уильяму Джеймсу.** Наиболее влиятельная, основанная на физиологических аргументах, теория эмоций была сформулирована американским психологом **Уильямом Джеймсом** и датским психологом **Карлом Ланге** в конце XIX в.

**Теория эмоций**, если говорить упрощенно, показывает, что восприятие внешнего события переходит через мозг к сенсомоторным (например, выражению лица) и вегетативным реакциям и что афферентные сигналы с периферии (например, от внутренних органов и скелетной мускулатуры) сначала формируют эмоции в мозге. Согласно этой теории пережитые нами эмоции являются **следствием** активности афферентных нейронов периферических органов («Мы грустные, потому что мы плачем»).

Теория Джеймса и Ланге в настоящее время уже не существует в такой крайней форме. Действительно, можно вызвать базовые эмоции в соответствующем контексте лишь только с помощью раздражения мозга.

**Афферентные сигналы организма.** Центральные представительства эмоций тем не менее нуждаются для своего функционирования в **афферентных** сигналах организма. Эти сигналы могут быть **нейронными** (особенно от внутренних органов и глубоких соматических тканей), **гормональными** (например, от эндокринных желез и клеток желудочно-кишечного тракта; рис. 11.13) и **гуморальными** (например, уровень глюкозы в крови, температура крови). На рис. 11.5 слева представлены афферентные сообщения из организма, они заканчиваются в верхней теменной коре, где воспринимаются осознанно. В этом смысле теория эмоций Джеймса и Ланге, как и раньше, имеет значение для нейробиологии эмоций. Это не исключает, что однажды выученные эмоции возникают без внутренних афферентов.

**Возникновение эмоций при нарушении афферентации.** Афферентные сигналы ослабляются после полного выпадения мускулатуры при определенных параличах (например, при амиотрофическом летальном склерозе), параплегии верхних сегментов (например, полное удаление спинного мозга на уровне Th2; см. 20.4, 20.5) или при блокаде нервно-мышечной передачи ядом кураре (разд. 5.4). Эмоции у этих людей сохраняются.

В отличие от этого, повреждения ответственных за эмоции участков мозга всегда приводят к отключению тех или иных эмоциональных компонентов реакции (субъективных чувств, сенсомоторных и вегетативных реакций).

**Коротко**

**Психические силы и психические функции**

Появление, интенсивность и направление психических функций (мышление, восприятие, обучение) определяются мотивациями (стремлениями) и эмоциями. Паттерны поведения стимулируются или подавляются положительными или отрицательными подкреплениями.

**Мотивации** представляют собой состояния стремления (психические силы), которые зависят от центральных порогов возбуждения в мозге и повышают или понижают вероятность поведенческих реакций. Они называются **стремлениями** и организуются в мозге либо гомеостатическим способом, либо негомеостатическим.

**Эмоции** — краткосрочные организованные мозгом реакции (психические силы), которые сопрягают все поведенческие паттерны, а также воспринимаются либо как приятные, либо как неприятные (валентность). Они состоят из субъективно определимых чувств и вегетативных, нейроэндокринных и сенсомоторных реакций. Шесть различных **базовых эмоций**: страх, ужас, печаль, отвращение, радость и удивление могут различаться психофизиологически. Они характеризуются параллельно возникающими субъективными чувствами, моторными и вегетативными реакциями. Эмоции регулируют адаптацию поведения к меняющимся условиям окружающей среды, поведения приближения или отдаления и управляют решениями в социальном контексте.

## 11.2. Центральные представительства эмоций

**!** При выражении чувств активируются или дезактивируются различные кортикальные и субкортикальные области мозга.

**Корковые и подкорковые «области эмоций».** Эмоции могут быть вызваны произвольно путем представления (воображения). Эти чувства, вызванные как изнутри, так и снаружи, могут возникать в результате изменения активности в передней и задней поясной извилине, в островковой коре (и прилегающей вторичной соматосенсорной коре; разд. 14.7, 15.4) и в орбитофронтальных областях коры, миндалине и связанных с ними субкортикальных структурах (**рис. 11.3**). Периферические эмоциональные реакции из внутренних органов (глубоких соматических, висцеральных) за счет афферентации поступают в верхнюю теменную кору и в значительной степени способствуют идентификации специфической эмоции (**рис. 11.4**). Проявлению каждой базовой эмоции соответствует специфический паттерн активации или спад активности в упомянутых областях мозга.

**Субкортикальные мозговые структуры**, отвечающие за эмоции, очень быстро сообщают корковым областям (например, первичной зрительной коре) направление (приближение или отдаление) стимула, сигнализирующего подкрепление. В результате восприятие окрашено эмоционально на ранних стадиях обработки стимула, так что субъективно практически невозможно отделить восприятие от эмоций.

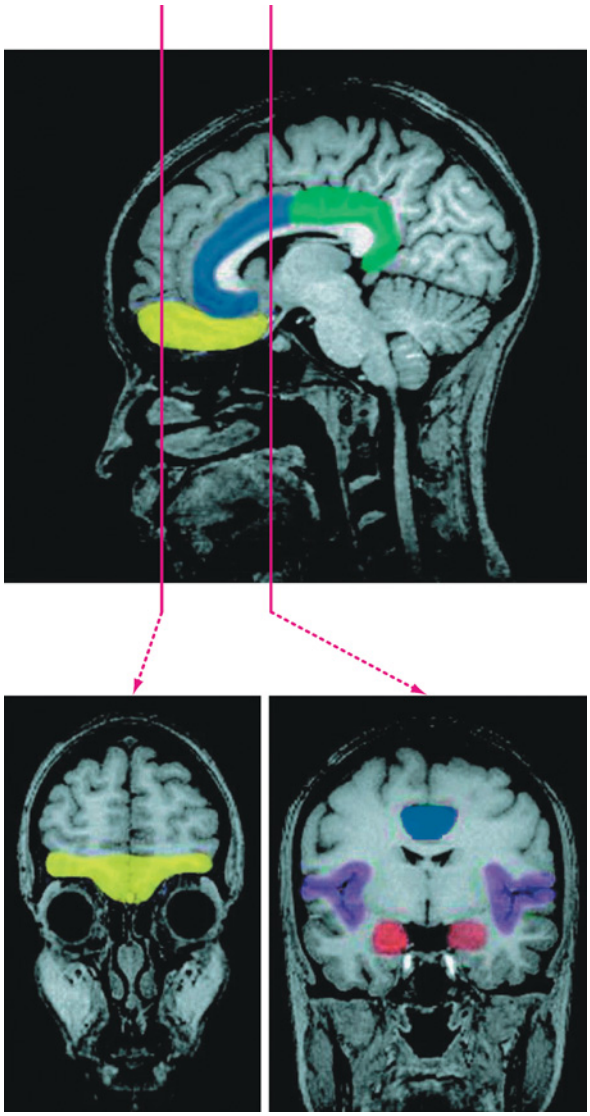


**Рис. 11.3. Области мозга, которые активируются при запускании изнутри и снаружи эмоций.** Орбитофронтальная кора (*желтая*), островковая кора (*фиолетовая*), передняя (*синяя*) и задняя (*зеленая*) области поясной извилины. Миндалина (*красная*) служит центральным связующим звеном между областями коры, представляющими перцепцию эмоций, и вегетативными, нейроэндокринными и сенсомоторными реакциями приспособления, а также центрами памяти (рис. 11.4). *Вверху*: парасагиттальный разрез. *Внизу*: передние участки, положение которых показано в парасагиттальном разрезе. фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография.

**Участие ствола мозга и гипоталамуса.** Параллельно с реакциями в названных выше зонах коры наблюдаются изменения активности в определенных областях гипоталамуса и ствола мозга (прежде всего среднего мозга и варолиева моста). Ствол мозга и гипоталамус содержат нейронные сети для выполнения следующих глобальных функций:

- **стереотипной регуляции моторики**, которая вырабатывает моторный паттерн, типичный для базовых эмоций (выражение лица, положение тела); в этом также принимают участие мозжечок и базальные ганглии;
- **гомеостатической регуляции вегетативных функций** (разд. 20.6 и 20.9);
- **нейроэндокринной регуляции** (разд. 21.1).

Моторные, вегетативные и нейроэндокринные реакции специфичны для каждой базовой эмоции (рис. 11.1), что выражается в характерных изменениях активности в различных ядерных областях ствола мозга и гипоталамуса.

## *Поведение при страхе и миндалина*

**!** Боязнь, страх и ассоциированные с ними моторные, вегетативные и эндокринные адаптивные реакции организуются миндалиной.

**Запуск и компоненты поведения при страхе.** Стимулы окружающей среды, сигнализирующие опасность (эмоциональные раздражители, например змеи, пауки, нападающий, землетрясение и т. д.), запускают в то время, когда мы испытываем страх, определенное поведение. Это поведение организуется **ядерными областями миндалины** (рис. 11.4) и включает:

- субъективное чувство страха и соответствующее выражение лица;
- моторные паттерны поведения (бегство, сопротивление (драка, агрессия) или замирание, в зависимости от условий окружающей среды);
- вегетативно опосредуемую сердечно-сосудистую регуляцию (например, повышение артериального давления и частоты сокращений сердца, уменьшение кровоснабжения кишечника при драке и бегстве);
- другие вегетативно опосредуемые реакции (например, снижение моторики кишечника, активацию потовых желез);
- нейроэндокринные реакции (например, активацию системы АКТГ/кортизола через переднюю долю гипофиза и кору надпочечников; выработку адреналина мозговым веществом надпочечников).

**Входы и выходы миндалины. Синаптические афферентные входы** сенсорного **таламуса**, унимодальных и **полимодальных ассоциативных областей** коры (включая **префронтальные области**) и энторинальной коры идут к латеральной ядерной области миндалины (от 1 до 3

на рис. 11.4). Синаптические входы гиппокампа проходят к базальным ядерным областям (4). **Эфферентные выходы** к **моторным**, **вегетативным** и **нейроэндокринным регуляционным центрам** берут свое начало в центральном ядре миндалины. Эфферентный выход, который через базальное ядро (Мейнерта) вызывает кортикальную активацию (*arousal*) и фокусировку внимания, тоже берет свое начало в центральном ядре. Эфферентные выходы к областям коры (рис. 11.4, обозначено *штриховкой*) начинаются в латеральных и базальных ядерных областях.

**Процесс возникновения страха.** Можно выделить следующие компоненты, формирующие эмоции страха (рис. 11.4 и **11.5**):

- Через прямую связь таламуса с корой происходит **досознательное (преаттентивное) возникновение эмоции**. Активация этого нейронного пути протекает быстро и без сознательного формирования чувства страха. Точное различение раздражителя не происходит (1 на рис. 11.4). Однако неизвестно, важна ли эта связь для человека.
- Уже прошедшие различение и обработку стимулы достигают миндалины от унимодальных областей коры. Через соответствующие синаптические соединения нервные **обусловленные (условно-рефлекторные) стимулы** (например, тактильные) могут комбинироваться с биологически врожденно значимыми (сигнализирующими об опасности) **необусловленными (безусловными) раздражителями**. В результате синаптическая передача в латеральной миндалине усиливается, и теперь условный стимул может вызвать реакцию испуга (2 на **рис. 11.4**).
- Оценка **значимости стимула** в формировании реакций испуга в **пространственном** (окружающая среда) и **временном** (опыт в прошлом) **контекстах** осуществляется в корковых областях и гиппокампе (3 и 4 на **рис. 11.4**).
- **Подкрепление** или **угасание (торможение) обусловливания испуга** (например, в социальном

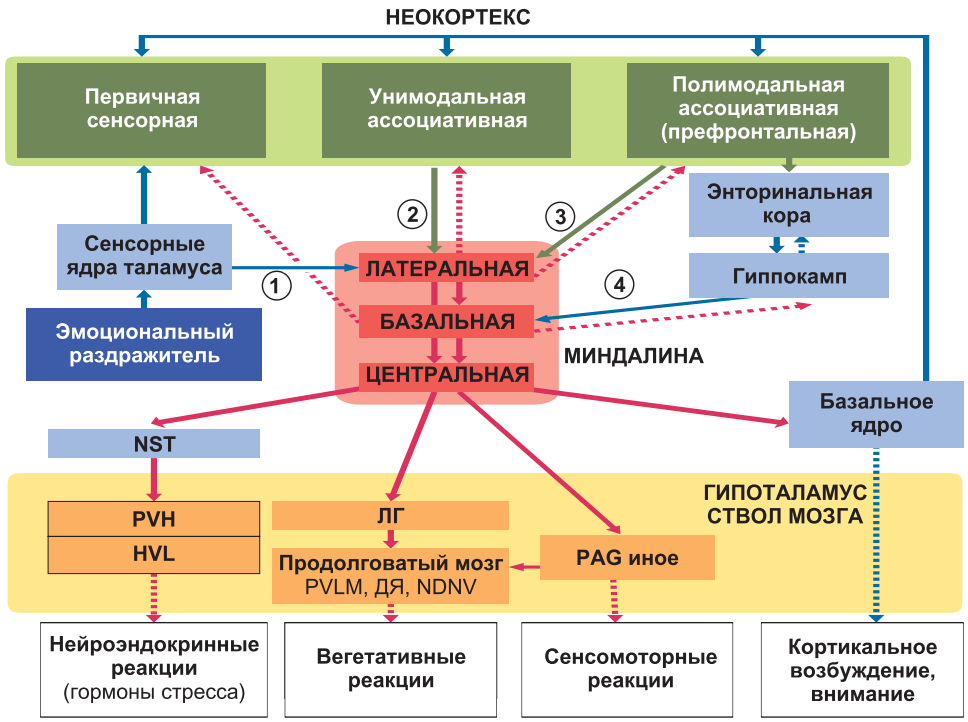



**Рис. 11.4. Миндалина и обусловливание испуга.** Латеральное ядро миндалины получает информацию из сенсорных ядер таламуса (1), неокортекса (2), высших областей коры (3) и базального ядра гиппокампа (4). При обусловливании испуга миндалина параллельно перерабатывает синаптические входы из этих каналов. При простых стимулах, которые не проходят дискриминацию, обусловливание может осуществляться через (1). Структуры (2), (3) и (4) необходимы, когда событие четко оценивается отдельно от других событий в рамках прошлого и будущего (ожидание). Миндалина проецирует информацию практически ко всем областям коры (и к гиппокампу). Сенсомоторные, эндокринные и вегетативные реакции при обусловливании испуга опосредуются через центральное ядро миндалины и соответствующие ядерные области в гипоталамусе и стволе мозга. Побудительная реакция коры при испуге запускается через центральное ядро миндалины и базального ядра. HVL — передняя доля гипофиза; ЛГ — латеральный гипоталамус; ДЯ — двойное ядро; NDNV — дорсальное ядро блуждающего нерва; NST — ядра терминального стриатума; PAG — периакведуктальное серое вещество; PVH — паравентрикулярное гипоталамическое ядро; RVLM — ростральный вентролатеральный продолговатый мозг

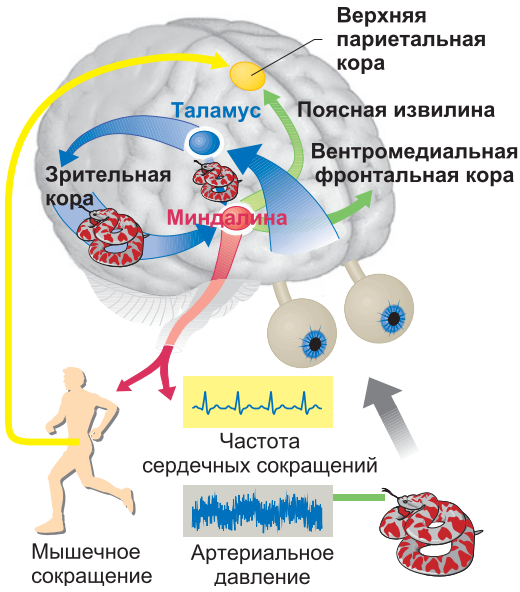



**Рис. 11.5. Обусловленная эмоциональная реакция испуга с моторными, вегетативными и эндокринными реакциями.** Реакция возникает быстро и стереотипно через таламоамигдалярные связи и через кортикальные пути от миндалины и к миндалине. Сенсорная информация от таламуса к миндалине схематична и сокращена по биологическому содержанию (например, грубые змеевидные контуры), информация от коры более точна. Информация от миндалины попадает в вентромедиальную лобную кору, где возникает решение о движении. Исполнительные функции внимания активируются с помощью поясной извилины (**рис. 11.4**). Обратная связь с периферии тела достигает верхней теменной коры (*слева, желтая*)

контексте) определяется участием медиальной префронтальной коры и других префронтальных областей коры (4 на рис. 11.4).

Организация латеральной, базальной и центральной ядерных областей миндалины и ее синаптические связи объясняют механизмы эмоционального поведения при испуге. Но механизмы, лежащие в основе других (первичных) базовых эмоций и вторичных (социальных) эмоций, остаются неясными. Ядра миндалины тем не менее тоже принимают участие в формировании этих (положительных и отрицательных) эмоций.

### *Изменение эмоции страха после центральных повреждений*

**!** После повреждений миндалины и префронтальной коры нарушается эмоциональное поведение, прежде всего в социальном контексте.

Нейронная регуляция эмоции страха (рис. 11.4) важна для регуляции поведения в социальном контексте. Поэтому после повреждений миндалины, префронтальной коры, передней островковой области или передней поясной извилины у человека и животного проявляются характерные нарушения поведения (см. 11.1):

- После **двустороннего разрушения миндалины** обезьяны теряют способность распознавать внутри своей стаи социальное значение экстероцептивных (зрительных, слуховых, соматосенсорных и обонятельных) сигналов и соотносить их с собственными аффективными состояниями (настроениями). Приближение и отдаление от других членов группы в ходе социального взаимодействия оказывается невозможным (**рис. 11.6**).
- **Люди с двусторонним разрушением миндалины** не могут распознавать стимулы, сигнализирующие об опасности (например, поведение других, указывающее на обман).
- **Люди с разрушенной орбитофронтальной корой** при нормальных интеллектуальных способностях больше не в состоянии учитывать эмоцию страха. Они не могут предсказать негативные последствия для себя и других и демонстрируют ненормальное социальное поведение.

### 11.1. *Недостаток страха: нейробиология злости*

Уровень социализации и бесконфликтная совместная жизнь зависят от того, что в ходе нашего развития мы приобретаем чувство обусловленного (условно-рефлекторного) страха: «Если ты это сделаешь, то...» Со страхом мы учимся предугадывать, что определенные действия будут сопровождаться негативными, болезненными последствиями для нас самих или для других. К тому же при неблагоприятных последствиях мы учимся ставить себя на место другого, в определенной степени его замещая и эмпатически предчувствуя негативные последствия, и поэтому воздерживаемся от антисоциальных действий.

Люди, для которых характерны повторяющиеся массовые антисоциальные действия, т. е. которые без всякого страха перед последствиями становятся преступниками, любят сенсации и опасность, часто принимают алкоголь и наркотики, называются психопатами. Исследования мозга таких людей (например, у постоянно совершающих экстремальное насилие опасных преступников) позволили выявить, что в подобных ситуациях у них неактивны те части мозга, которые управляют предугаданно-обусловленным формированием страха: миндалина, передняя островковая кора и прежде всего латеральная орбитофронтальная кора, которые не возбуждаются в ожидании негативных или болезненных последствий. Напротив, у пациентов, испытывающих чувство страха, эти области мозга во время тех же учебных ситуаций были гиперактивны. Хотя социопаты имеют вполне когнитивно-сознательное представление о негативных последствиях своего поведения, эмоциональный компонент страха у них полностью отсутствует и их безответственные поступки осуществляются без всякого чувства

по отношению к последствиям и без всякого сожаления. Лечение нейропсихологического дефицита требует тренировочных мер, которые позволяют пациенту активировать описанные части мозга, ответственные за системы страха в социальных ситуациях с потенциально негативными последствиями.

## Коротко

### Центральные представительства эмоций

Эмоции (чувства, а также двигательные, вегетативные и нейроэндокринные реакции) представлены в определенных областях больших полушарий (передней и задней поясных извилинах, островке Рейля, префронтальных областях коры), а также в миндалине, гипоталамусе, стволе мозга. Для каждой эмоции в этих областях мозга существуют специфические представительства.

### Поведение при страхе

Определенные ядерные области **миндалины** управляют эмоцией страха через связи таламуса с рядом областей коры и эфферентные связи с гипоталамусом и верхней частью ствола мозга. Нарушение нейронной регуляции эмоций приводит к психопатологическим изменениям и/или соматическим заболеваниям.

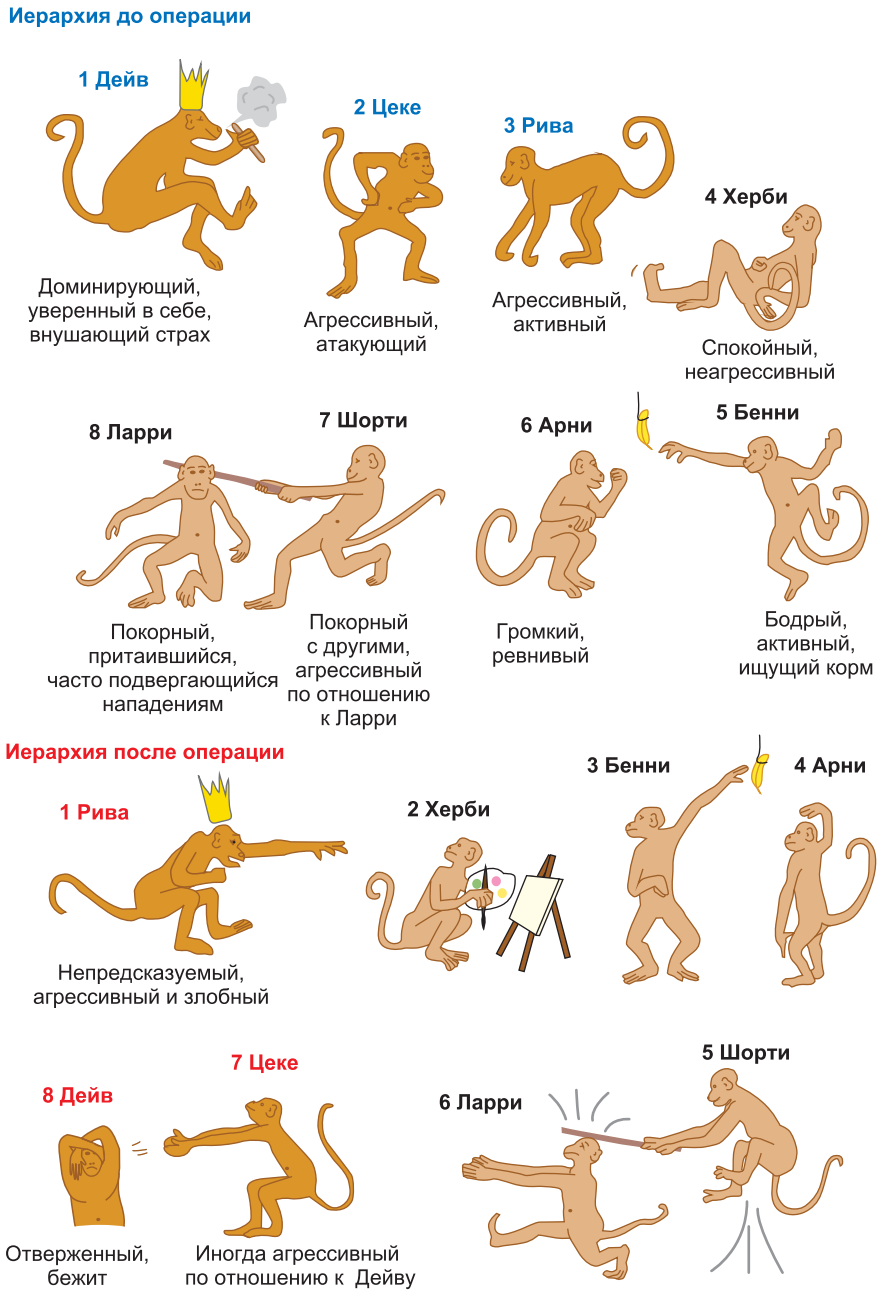



**Рис. 11.6. Нарушение социальной иерархии обезьян после повреждения ядра миндалины.** Иерархия доминирования в стае до (*вверху*) и после (*внизу*) повреждения у обезьян Дейва, Рива и Цеке. (По данным: Rosvold и др., 1954, в работе Birbaumer и Schmidt, 2006.)

## 11.3. Радость и зависимость

### *Положительное подкрепление в мозге*

**!** Системы вознаграждения в стволе мозга и в лимбической системе вызывают чувства радости и важны для положительного подкрепления.

Дополнительно к процессам, которые лежат в основе потребностей, описанных в разд. 11.4 (сексуальное поведение), разд. 11.5 (голод), разд. 30.4 (жажда), в головном мозге млекопитающих существует механизм, усиливающий поведение независимо от центров специфических потребностей. Нейронная система, активация которой вызывает это состояние, открыта Дж. Олдсом и называется **системой положительного подкрепления** (см. 11.2).

#### 11.2. *Открытие «центра радости»*

В 1954 г. Джеймс Олдс и его ученик Петер Милнер исследовали активирующее воздействие электрического раздражения на ретикулярную формацию крысы. Один из электродов-раздражителей не попал в цель и предположительно достиг гипоталамуса. Олдс описал, насколько странное поведение внезапно продемонстрировало животное при раздражении: «Я продолжал раздражать животное коротким синусовым импульсным током с частотой 60 Гц, когда крыса убежала в угол клетки (Олдс хотел убедиться, что животному неприятно раздражение). Но животное не избегало угла, а через небольшую паузу сразу возвращалось туда, после нового раздражения оно еще быстрее бежало в угол. После третьего электрического разряда было ясно, что животное несомненно хотело получать больше раздражения». Это случайное наблюдение означало открытие центра положительного подкрепления, или, как назвал его Олдс, «центра радости».

Так была обнаружена нейробиологическая основа центрального понятия мотивационной психологии и сделан важный шаг к пониманию целенаправленного человеческого поведения. Если люди и животные (**рис. 11.7**) получают возможность электрически (например, с помощью электродов, которые имплантируются для борьбы с болью) или химически самостоятельно активировать части таких систем, то делают это до изнеможения. Внутримозговая самостимуляция не зависит от специфического удовлетворения потребностей; ее эффект усиливается существующими актуальными потребностями (например, голодом).

### *Мезолимбическая дофаминовая система*

**!** Дофамин мезолимбической системы действует как сигнал положительного подкрепления прежде всего в прилежащем ядре.

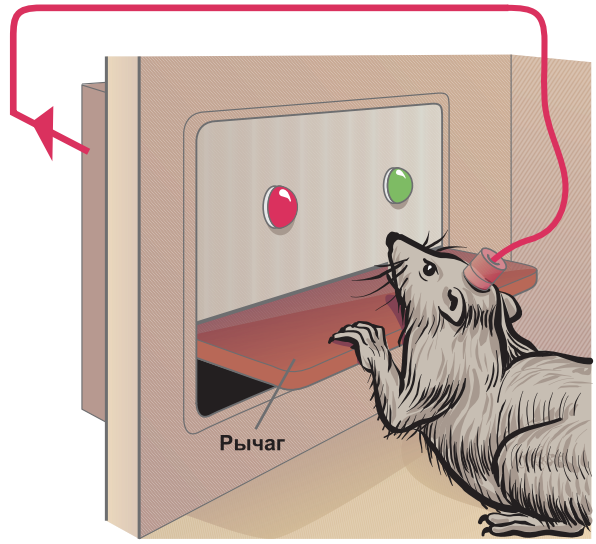



**Рис. 11.7. Эксперимент Олдса для внутричерепного самораздражения.** Животное посредством нажатия рычага посылает в собственный мозг краткий импульс тока. Если загорается красный свет, то давление на рычаг приводит к мозговой самостимуляции. Если загорается зеленый свет, то нажатие рычага не имеет эффекта

**Роль дофаминергических нейронов в положительном подкреплении.** У крыс и предположительно у высших млекопитающих, включая человека, за **положительное подкрепление отвечают** дофаминергические нейроны в вентральном отделе среднего мозга. Нейроны проецируются через **медиальный пучок переднего мозга** на большие полушария, прежде всего в прилежащее ядро и вентральный стриатум (**рис. 11.8**). Многие дофаминергические нейроны меняют свою активность в зависимости от **значения предсказанного вознаграждения** (*reward prediction error*): если вознаграждение больше, чем ожидалось, то они повышают активность, если меньше, то понижают ее.

**Системы положительного подкрепления и их влияние через фармакологические препараты** (рис. 11.8). Прилежащее ядро в вентральном стриатуме является частью **мезолимбической системы** и находится в тесном взаимодействии с гипоталамусом и перегородкой. **Антагонисты дофамина**, например нейролептики, ослабляют положительное подкрепление и приводят к **ангедонии (потере желания)**. Их терапевтическое действие при психозах основано на этом в целом тормозном эффекте. **Торможение обратного захвата дофамина** через **амфетамин** и **кокаин** (оба вещества вызывают привыкание) стимулирует положительное подкрепление. **Опиаты** косвенно стимулируют дофаминергические нейроны в вентральной части среднего мозга, а также нейроны в прилежащем ядре прозрачной перегородки, латеральном гипоталамусе, бледном шаре и центральном сером веществе среднего мозга (**табл. 11.1**). Норадренергиче-




**Рис. 11.8. Мезолимбическая дофаминергическая система крысы, ее отношение к фронтальной коре и вещества, вызывающие зависимость.** Дофаминергические нейроны (ДА) вентральной тегментальной области в среднем мозге (VTA) проецируют информацию в прилежащее ядро (*ncl. acc.*) и к фронтальной коре. Прилежащее ядро напрямую проецирует информацию через ГАМКергические нейроны в VTA или через вентральный бледный шар (VP). Глутаматергические нейроны в медиальной лобной коре проецируют информацию в добавочное ядро и напрямую или опосредованно (через латеральный гипоталамус (ЛГ) или пре-педункулярную покрышку моста (PPT) через медиальный пучок переднего мозга (MVHB) к VTA. Точки воздействия вызывающих зависимость веществ представлены внизу (механизмы табл. 11.1). Места внутримозговой электрической самостимуляции (рис. 11.7), в которых наблюдается позитивный подкрепляющий эффект, показаны крестами

ская система, которая проецируется к лимбической системе (рис. 9.13A) часто обладает при раздражении усиливающими эффектами.

**Системы отрицательного подкрепления.** Области мозга, раздражение которых приводит к отвращению и избеганию, называются центрами отрицательного подкрепления (**системы наказания**). Их нейронные корреляторы локализованы не так точно, поскольку они перекрываются центральными системами эндогенного контроля боли (опиоидной и неопиоидной; разд. 15.4) и областями, которые вызывают насыщение и отвращение. Многие области, вызывающие негативные эмоциональные реакции, расположены **перивентрикулярно в гипоталамусе**. Относительно единый анатомически и нейрохимически комплекс нервных структур, подобный тому, который мы обнаруживаем для положительного подкрепления, похоже, в случае отрицательного подкрепления не существует.

**Фармакологические препараты и системы отрицательного подкрепления.** Системы отрицательного подкрепления тормозят мезолимбические системы положительного подкрепления. Серотонин (5-HT), холецистокинин и субстанция P в зависимости от своей анатомической локализации и в зависимости от экспрессии тех или иных различных типов рецепторов относятся к отрицательно или положительно подкрепляющим. Многие вещества влияют на наше поведение через серотонинергическую систему:

- Антидепрессанты улучшают настроение посредством торможения обратного захвата серотонина или норадреналина в соответствующие нейроны.
- Экстази (3,4-метилэндиоксиметамфетамин) стимулирует рецептор 5-$HT_2$ и рецепторы дофамина и улучшает настроение и мотивацию.
- Кокаин тормозит обратный захват дофамина и серотонина, чем стимулирует обе системы, повышая концентрацию медиаторов в синаптической щели.
- Галлюциногены, такие как ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты) и псилоцибин, стимулируют рецептор 5-$HT_2$. Кроме галлюцинаций они вызывают негативные эмоции (панику, паранойю).
- Пониженная концентрация серотонина в синапсе часто связана с повышенной агрессией и автоагрессией.

## Зависимость

Поведение при зависимости является крайней формой положительно мотивированного поведения; количественно оно отличается от нормальной положительной мотивации повышенным стимулирующим действием определенных раздражителей (салиентных), усиленными негативными симптомами при отмене и в зависимости от типа развитием привыкания.

**Возникновение зависимости.** Если при физиологической стимуляции системы подкрепления больше не активируются, а нейроны вызывающей положительный стимул системы раздражаются **непосредственно** (химически), то временные отрезки между активациями непродолжительны и может развиваться зависимость. Активация этой системы происходит непосредственно или косвенно многими веществами, возбуждающими центры положительных эмоций (такими как героин, морфин, кокаин, марихуана, амфетамины, барбитураты, никотин и алкоголь и их аналоги; рис. 11.8, табл. 11.1). Зависимость — это крайняя форма положитель-

**Таблица 11.1.** Вещества, вызывающие зависимость, и их действие

| Вещество, вызывающее зависимость | Механизм активации дофаминергических нейронов и выработка дофамина в прилежащем ядре |
|---|---|
| Алкоголь | Стимулирует функции рецепторов ГАМКа и тормозит функции рецептора NMDA |
| Амфетамины (экстази) | Торможение обратного захвата дофамина в нейронах дофамина в прилежащем ядре |
| Барбитураты | Возбуждение ГАМКергических нейронов не в прилежащем ядре |
| Бензодиазепины | Возбуждение ГАМКергических нейронов не в прилежащем ядре |
| Каннабиноиды | Агонист рецепторов анандамида |
| Героин | Торможение ГАМКергических нейронов к дофаминергической системе |
| Кокаин | Торможение обратного захвата дофамина в нейронах дофамина в прилежащем ядре |
| Морфин (опиат) | Торможение ГАМКергических нейронов к дофаминергической системе, опосредовано μ- и δ-рецепторами |
| Никотин | Возбуждение дофаминергических нейронов через никотиновые рецепторы |
| Фенциклидин («ангельская пыль») | Блокада рецепторов NMDA глютамата в ГАМКергических нейронах в прилежащем ядре |

но мотивированного поведения; она не отличается биологически от другого положительно мотивированного поведения, такого как радость, привязанность, аппетит и т. д. Зависимость характеризуется следующим свойством: повторно вызванная интенсивная **радость (эйфория)** может вызвать **навязчивое желание (поиски)** стимулирующих зависимость веществ (или состояний).

**Определение зависимости согласно ВОЗ. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определение наркотической зависимости** заключается в плавном переходе «нормального» положительно подкрепляемого поведения в зависимость: «Зависимость — это синдром, выраженный в паттернах поведения, при которых прием наркотика становится приоритетом над всем остальным, что раньше имело высокую значимость. Зависимость не является абсолютной, но выражается с различной интенсивностью. Интенсивность синдрома измеряется в соответствии с теми паттернами поведения, которые проявляются в связи с поиском и приемом наркотика, и другими паттернами поведения, которые исходят из этого».

**Роль окружающей среды.** Зависимость нельзя понять в ее биологических основах без рассмотрения окружающей среды, в которой она возникает и сохраняется. Биологические механизмы, лежащие в основе зависимости, активируются только при определенных условиях окружающей среды и только при определенных условиях в этом окружении (например, при стрессе).

**Привыкание и зависимость.** Зависимость отличают от естественной мотивации прежде всего тем, что при прекращении приема вещества, вызывающего зависимое состояние, возникают сильные психические и/или физические негативные переживания («синдром отмены»). Некоторые вызывающие зависимость вещества приводят к привыканию. Привыкание означает, что нужно увеличивать количество принимаемого вещества, чтобы достичь эффекта эйфории. Зависимость возникает прежде всего из-за привлекательности ситуации и состояния, которые в прошлом ассоциировались с принятым веществом.

### *Зависимость и мезолимбическая дофаминовая система*

> **!** Нейронная основа зависимости заключается в стимуляции синаптической передачи в мезолимбической дофаминовой системе.

**Необходимость участия дофаминовой системы. Мезолимбическая дофаминэргическая система** играет стратегическую роль в возникновении зависимости, в дальнейшем независимой от вызывающих аддикцию веществ. После разрушения этой системы или блокады рецепторов дофамина зависимое поведение у крыс снижается. Дофаминергические нейроны в вентральной покрышке среднего мозга стимулируются в том числе опиатами. Алкоголь и каннабиноиды повышают выработку дофамина в *n. accumbens*.

**Положительное подкрепление (эйфория) и потребность.** Развитие потребности после повторного приема наркотика связано с активностью в мезолимбической системе дофамина. Эйфория и потребность характеризуется разной динамикой после начала приема наркотика: в то время как потребность (зависимость) после приема наркотика постоянно возрастает (зависимость в узком смысле!), параллельно снижается вызванная им эйфория (удовлетворенность). Однако потребность возрастает сильнее, чем снижается эйфория. Это наблюдение показывает, что в основе обоих паттернов поведения лежат различные механизмы. Активность в *n. accumbens* усиливается после приема наркотика в фазе поиска, однако не в фазе удовлетворения зависимости (эйфории).

**Рецидив зависимости.** За одинаково высокую частоту рецидива при всех видах зависимости в меньшей степени ответственны привыкание и абстинентный синдром, а ско-

рее выученные значения всех ситуаций и мыслей, которые в прошлом были связаны с приемом наркотика. В процессе повторного приема вызывающих зависимость веществ наблюдается привыкание дофаминергической системы и ее сенсибилизация, что приводит к повышению потребности в приеме вещества. Радость или желание, которые возникают за счет наркотического вещества, затронуты при этом незначительно. Кроме того, за большинство рецидивов не ответственны проявления абстинентного синдрома, которые, как правило, возникают после отказа от наркотика. Чтобы зависимость снова исчезла (угашение), те же ситуации, которые были ассоциированы с наркотическим средством, должны быть повторно предложены без приема наркотика. Предположительно, таким образом подавляется тот эффект подкрепления синаптической передачи (например, в мезолимбической системе дофамина), который имел место при возникновении зависимости.

**Опиаты и дофаминовая система.** В то время как дофаминергические нейроны при оперантном поведении (разд. 10.1) и зависимость после положительно мотивированного поведения вызывают рост потребности, эндогенные опиоиды связывают с положительным аффективным ассоциированием раздражителей с вознаграждением. Этот эффект предположительно первично опосредуют эндогенные опиоидные системы путем активации эндогенных антиноцицептивных систем. Опиатные рецепторы прежде всего находятся в структурах мозга, которые распространяют импульсы и отвечают за возникновение болей при повреждающих событиях (также и психических болей, например, в результате расставания) (например, задний рог спинного мозга, таламус, периакведуктальная полость, миндалина, лобная кора; разд. 15.4). Вызывающий зависимость эффект опиатов, предположительно, основывается на этой активации антиноцицептивных систем.

**Вызывающие зависимость вещества и их действие на нейроны.** Для всех вызывающих зависимость веществ общим является то, что потребность в наркотике развивается при участии специфических для вещества рецепторов посредством активации мезолимбической дофаминовой системы (рис. 11.8). Механизмы активации, насколько они известны, представлены в табл. 11.1.

### *Нейроадаптация мезолимбической системы*

**!** Молекулярные механизмы кратковременного и долговременного воздействия веществ, вызывающих зависимость, различны.

**Протекание зависимости.** В возникновении и поддержании зависимости играют важную роль нейроны мезолимбической системы дофамина (вентральная покрышка среднего мозга, прилежащее ядро). Множество характерных клеточных изменений возникает в ходе «карьеры наркомана» (от однократного приема через хроническое применение к кратковременной и долговременной абстиненции), происходят многочисленные характерные клеточные изменения, с которыми связаны различные паттерны поведения людей и животных, страдающих от наркотической зависимости. На **рис. 11.9** представлены отдельные фазы и некоторые важные молекулярные и гормональные изменения, которые частично обсуждаются ниже.

**Острый (однократный) прием вызывающего зависимость вещества.** Связывание определенных веществ с дофаминовыми и опиатными рецепторами нейронов мезолимбической дофаминэргической системы активирует G-белки, которые затормаживают активность аденилатциклазы (разд. 2.3). Это приводит к снижению активности цАМФ и зависимой от цАМФ протеинкиназы. Ингибирование снижения концентрации цАМФ в эксперименте тормозит интракраниальную самостимуляцию у крыс и этим предположительно «радость», возникающую из-за данного раздражения (**рис. 11.10**). При снижении активности цАМФ уменьшается фосфорилирование ионных каналов и предположительно других клеточных эффекторов.

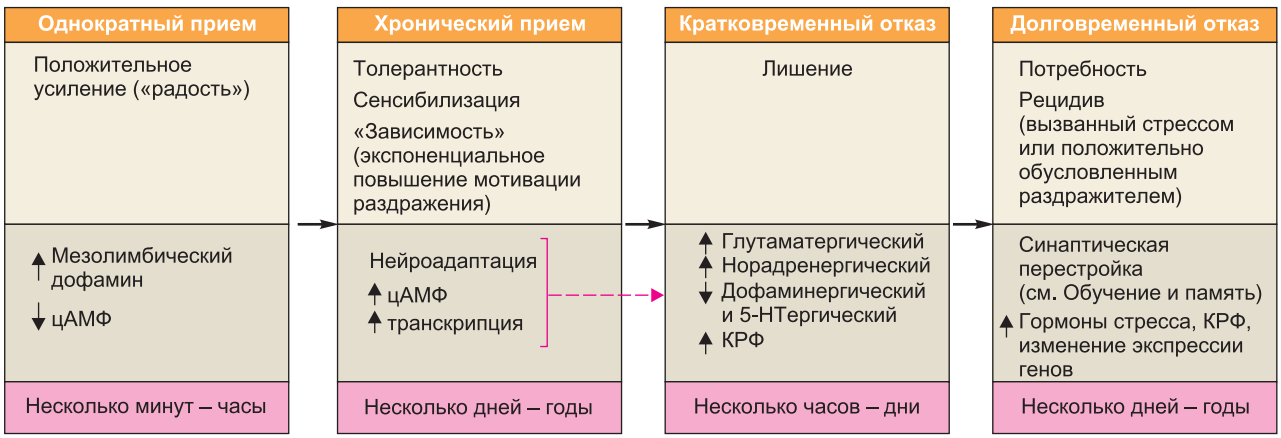



**Рис. 11.9. Протекание зависимости на психологическом (*вверху*) и молекулярном уровне (*внизу*) в нейронах мезолимбической системы.** цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; 5-НТ — 5-гидрокситриптамин (серотонин); КРФ — кортикотропинрилизинг-фактор; ↑ — активация, ↓ — снижение.

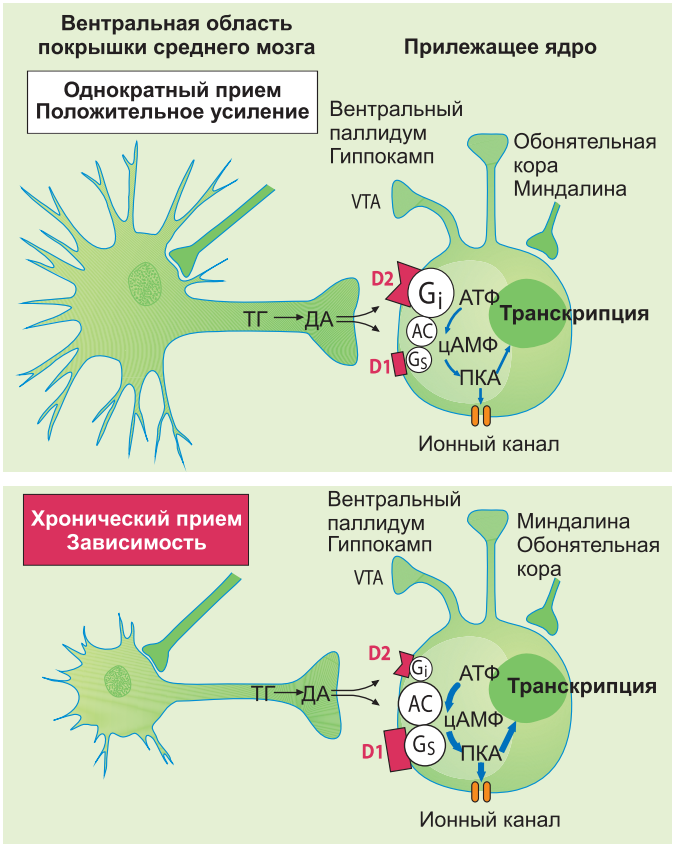



**Рис. 11.10. Биохимическая, анатомическая и физиологическая нейроадаптация мезолимбической системы в состоянии зависимости.** В состоянии зависимости система цАМФ в нейронах прилежащего ядра активируется D1-рецепторами и $G_s$-системой, которая активирует транскрипцию различных молекул (рис. 11.9). D1, D2 — рецепторы дофамина (ДА); АС — рецепторы аденилатциклазы; АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; $G_i$ — ингибирующий G-белок; $G_s$ — стимулирующий G-белок; ПКА цАМФ-зависимая протеинкиназа А; ТГ — тирозингидроксилаза; VTA — вентральная тегментальная область в среднем мозге (рис. 11.8)

**Хронический прием вызывающего зависимость вещества.** Межклеточная передача сигнала радикально изменяется при хроническом приеме наркотика: активность системы аденилатциклазы и цАМФ возрастает; активность цАМФ или зависимой от $Ca^{2+}$ протеинкиназы приводит к фосфорилированию факторов транскрипции в клеточном ядре (разд. 10.3). Процессы транскрипции среди прочего приводят к усилению регуляции пострецепторного сигнального каскада цепи для дофаминергического рецептора D1 и снижению регуляции рецептора D2 (G-белок, аденилатциклаза и т. д.; рис. 11.10). Продолжительность возбудимости адаптированных нейронов при этом увеличивается.

**Адаптация нейронов.** Из описанного ранее можно сделать вывод, что клеточные процессы, лежащие в основе возникновения и поддержания зависимости, различны при остром и хроническом потреблении наркотического средства. В хроническом состоянии дофаминергические нейроны мезолимбической системы **тормозятся**, тогда как нейроны в прилежащем ядре вместе с компенсаторным повышением цАМФ и ускоренной транскрипцией становятся гиперактивными, если снова появляется не связанное с рецепторами вещество. **Активность D2-рецепторов** дофамина снижается по мере приема возрастающих доз наркотика. Это изменение сходит на нет после отказа от приема, в то время как вызванные с помощью транскрипции изменения межклеточной передачи сохраняются в течение долгого времени (рис. 11.10). Биохимические, морфологические и физиологические изменения нейронов (здесь — мезолимбической системы), возникающие при хроническом действии наркотических веществ, называются **нейроадаптацией**.

## Коротко

### Радость

Нейробиологические основы положительных эмоций и системы подкрепления были установлены Олдсом с помощью экспериментов с самораздражением. **Дофаминергическая мезолимбическая система положительного подкрепления** образует важную часть протяженной подкорковой лимбической системы, которая прежде всего опосредует действие подкрепляющих стимулов во всех областях переднего мозга. При этом дофаминергические нейроны проецируют информацию через **медиальный пучок переднего мозга** прежде всего в прилежащее ядро в вентральном стриатуме и, таким образом, формируют положительное подкрепление. Дофаминэргические нейроны мезолимбической системы сигнализируют коре, в случае если возникают отклонения от ожидаемого подкрепляющего стимула.

### Зависимость

**Агонисты дофамина**, такие как **амфетамин** и **кокаин** (оба вызывающие зависимость) стимулируют это положительное подкрепление. Если активация системы подкрепления осуществляется не посредством физиологических раздражителей, а **напрямую** (химически), то возникает зависимость. Такая прямая химическая активация может происходить с помощью вызывающих зависимость веществ (таких как героин, морфин, кокаин, марихуана, амфетамины, барбитураты, никотин и алкоголь).

Мезолимбическая система положительного подкрепления образует комплексный анатомический конечный путь для развития и поддержания зависимости.

Блокада или разрушение этой системы воздействует на все ситуации, в которых вырабатывается сильное «желание», например, посредством приема наркотика, и приводит к исчезновению зависимости. Нейроны мезолимбической системы изменяются биохимически, анатомически и физиологически при хроническом воздействии наркотиков. Это состояние называется **нейроадаптацией**.

## 11.4. Половое поведение

### *Развитие полового поведения*

Анатомическое и функциональное половое развитие обусловлено генетически. Оно зависит от XY-хромосом (XY — мужские, XX-женские). Ген SRY (sex-determining region Y) в Y-хромосоме является решающим в формировании мужского типа развития.

**!** Первичное и постнатальное различие половых органов и мозга определяет вместе с процессами обучения половое поведение человека.

**Дефеминизация и маскулинизация.** Независимо от половых хромосом в первые недели беременности плод развивается обеполым, т. е. неопределенного пола. При наличии XY-хромосомы с 6–7 недели начинается повышение уровня **тестостерона** и **продукция андрогенов** и таким образом происходит маскулинизация тела и мозга. Без андрогенов развивающийся организм остается женским (**принцип Евы**). Андрогены, прежде всего **тестостерон**, оказывают до и незадолго после рождения решающее организующее действие на развитие мозга, а в пубертатный период и после этого первично **активирующий** эффект на половое поведение.

■■■ Под организующим влиянием гормонов мы понимаем тот факт, что они обратимо или необратимо меняют клеточный обмен веществ в определенной области организма, например строение гипоталамических ядер, ответственных за половое поведение. Активирующие гормоны усиливают для своей функции работы систем клеточного обмена веществ, которые до сих пор были неактивны, не меняя их качественно.

При развитии плода мы делаем различие между **дефеминизацией** и **маскулинизацией**:

- **дефеминизация** является следствием торможения развития тех нейронных структур, которые управляют женским половым поведением, за счет действия андрогенов.
- **маскулинизация** поведения является следствием запуска развития тех нейронных структур, которые управляют мужским половым поведением, с помощью андрогенов.

У человека на актуальный процесс полового поведения оказывает влияние различное развитие отдельных нейронных структур (см. ниже); женский и мужской цикл половых реакций (разд. 20.8) похожи. Решающим является организующее влияние андрогенов на **половое поведение** подростка и взрослого. Критическими неделями беременности считаются 8–22 неделя. В головном мозге тестостерон превращается в эстрадиол, который влияет на маскулинизацию мозга. Во время беременности мозг, прежде всего женского организма, защищен от маскулинизации особым белком α-фетопротеином, который вырабатывается в печени, желчном пузыре и желудочно-кишечном тракте.

**Механизмы маскулинизации в развитии.** Y-хромосома отвечает за превращение недифференцированных гонад в мужскую тестикулу (семенник). При отсутствии Y-хромосомы гонады становятся яичниками. Развитие тестикул вызывает серию изменений, из которых наиболее важна **половая дифференциация мозга**. Семенники вырабатывают андрогены, которые управляют маскулинизацией центральной нервной системы. В нервной ткани под действием ароматазы из тестостерона образуется эстадиол. Этот стероид стимулирует рост нейронных соединений и предотвращает отмирание клеток (апоптоз) в некоторых областях гипоталамуса. **Диморфное ядро** в **преоптической области** увеличивается; после наступления половой зрелости оно важно для формирования половых реакций у мужчины. Поскольку женские гонады не осуществляют синтез эстрогенов в раннем развитии, женский мозг «избегает» эту зависимую от стероидов трансформацию.

**Женская и мужская гомосексуальность. Андрогенизация** развивающегося **женского мозга** приводит к дефеминизации женского выбора партнера, т. е. вероятность выбора партнера мужского пола понижается; одновременно с этим, однако, может проявиться маскулинизация, т. е. вероятность выбора партнера женского пола повышается (**лесбизм**). Андрогенизация женского плода в достаточной степени может произойти на поздних сроках беременности, например из-за патологического повышения продукции андрогенов надпочечниками (см. 11.3).

### 11.3. *Врожденная гиперплазия коры надпочечников*

У индивидуумов женского пола предположительно бывает так, что кора надпочечников вырабатывает большое количество андрогенов, так что женский организм, прежде всего мозг, подвергается в своем развитии влиянию циркулирующих андрогенов. При рождении у этих женщин формируются нормальные яичники и нет тестостерона, но внешние половые органы развиты патологически: у них большой клитор (или маленький пенис). Посредством хирургических вмешательств и медикаментов таким женщинам можно придать женскую внешность. В зависимости от степени «омужествления» мозга и времени повреждения по сравнению с нормальными женщинами большой процент взрослых женщин с врожденной гиперплазией коры надпочечников гомосексуальны: в своем поведении они агрессивнее и ведут себя больше «по-мужски».

Гомосексуальная ориентация мужчины не однозначно вызывается пониженным влиянием андрогенов во время беременности. Вероятно, в каче-

стве причины можно рассматривать ослабленные дефеминизацию и маскулинизацию. Ослабленная маскулинизация из-за слишком низкой концентрации тестостерона у плода на средних или последних сроках беременности может быть, например, обусловлена сильной физической нагрузкой матери во время беременности или вызвана органически. В действительности в переднем гипоталамусе у гомосексуальных мужчин обнаружили андрогенчувствительное ядро, которое имело такой же размер, как и у гетеросексуальных женщин, но в 3 раза меньший, чем у гетеросексуальных мужчин. Уровень тестостерона у взрослых гомосексуальных и би- или гетеросексуальных мужчин оказался одинаковым.

**Признаки первичной гомосексуальности.** Женщины и мужчины еще до вступления в половую зрелость окончательно направлены на собственный пол, даже если есть возможность выбрать партнера противоположного пола; воспитание и психологическое влияние предположительно не играют никакой роли или играют очень незначительную.

### *Интеграция нейронных и гормональных механизмов*

**!** Половое поведение связано с интеграцией нейронных и гормональных механизмов в спинном мозге и гипоталамусе.

**Спинальные и супраспинальные механизмы полового поведения.** Рефлексивные компоненты мужских и женских половых реакций, такие как **эрекция**, **эякуляция** и **оргазмическое сокращение вагинальных мышц**, могут запускаться только через крестцовый отдел спинного мозга. Нейроны




**Рис. 11.11. Медиальная преоптическая область гипоталамуса и ее связи.** Сагиттальный вид этой области у макаки-резус. Ее разрушение (*закрашенная красным и обведенная область*) приводит к нарушению связующих реакций. Это ядро также несет ответственность за маскулинизацию и у лиц мужского пола увеличено

в этих спинальных областях обладают рецепторами, которые связывают андрогены и эстрогены. Такие **автономные спинальные рефлексы** модулируются структурами промежуточного мозга, и представляют собой периферический конец половой рефлекторной иерархии (разд. 20.8).

У млекопитающих **мужского** пола **медиальная преоптическая область** (ПОО) гипоталамуса отвечает за координированное копулятивное поведение. Находящееся внутри ПОО (**рис. 11.11**) **половое диморфное ядро** (ПДЯ, центральная часть ПОО) богато тестостероном и рецепторами тестостерона. О его точном положении в человеческом мозге до сих пор неизвестно.

■■■ Эта ядерная область тем не менее не отвечает за «желание» полового поведения или половой ориентации, так как животные с разрушением ПДЯ мастурбируют и приближаются к животным женского пола «в половом отношении», но не могут координировать имеющиеся раздражители окружающей среды с моторными программами в упорядоченный цикл реакций.

**Женский** аналог ПОО расположен в **вентромедиальном ядре гипоталамуса**. Части этого ядра насыщены эстрадиолом и прогестероном и управляют координацией положения тела (например, лордоз позвоночного столба у крысы). У самки эта область больше и в два раза более насыщена женскими гормонами, чем у самца.

**Роль половых гормонов при стимуляции социальной связи.** Половое поведение не имеет репродуктивного значения, а усиливает и укрепляет **социальную связь** и **совместную жизнь**. В этих функциях принимают участие гипофизарные гормоны **окситоцин**, **вазопрессин** и **пролактин**, которые также синтезируются в нейронах различных областей лимбической системы и гипоталамуса. Окситоцин выделяется нейрогипофизом и вызывает родовые схватки. Исходя из этого, данный нейропептид поддерживает материнский инстинкт, в комбинации с андрогенами — репродуктивное поведение, а в комбинации с опиоидами — физическое влечение.

## Коротко

### Половое поведение

Половое поведение и сексуальная ориентация первично определяются **пренатальным развитием** структур промежуточного мозга под влиянием периферических половых гормонов. Гетеро- и гомосексуальная ориентация зависят от организующего действия андрогенов на ЦНС. Женский и мужской мозг обнаруживают **анатомические различия** в областях, демонстрирующих высокую плотность рецепторов половых гормонов.

Половое поведение связано с интеграцией нейронных и гормональных механизмов в спинном мозге и гипоталамусе:

- Рефлексообразные компоненты половых реакций опосредуются **крестцовым отделом спинного мозга**.
- **Преоптическая область** гипоталамуса предположительно может быть важна для организации координируемого полового поведения от влечения до копуляции. Ее функциональная активность у организма мужского пола зависит от выработки андрогенов в семенниках.

## 11.5. Голод

### *Голод, сытость и гомеостатические регуляции*

**!** Голод и сытость — функции гомеостатической долговременной регуляции энергетического обмена организма и гомеостатической регуляции приема пищи.

Основным источником энергии организма служит жировая ткань (примерно $5–6 \times 10^5$ кДж у 75-килограммового мужчины с 15% жира от массы тела). Малая часть доступной энергии накапливается в виде углеводов (в печени и скелетной мускулатуре). Этот источник энергии начинает использоваться практически сразу, и его хватает на один день (**рис. 11.12**).

**Регуляция массы жировой ткани.** Регуляция состояния жировой ткани является долговременной, медленной и количественно очень точной. В нормальных условиях масса жировой ткани (и вместе с ней масса тела) в течение месяцев и лет изменяется менее чем на 1%. Центры контроля этой регуляции в гипоталамусе включают два сигнальных пути, концентрация связанных с ним веществ в крови пропорциональна величине жировой ткани (сигналу адипоцитов). Речь идет о пептиде лептине, который синтезируется адипоцитами, и инсулине из В-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы.

**Регуляция приема пищи.** Регуляция приема пищи через желудочно-кишечный тракт является кратковременной, быстрой и количественно недостаточно точной. Центры регуляции располагаются в продолговатом мозге (*ncl. tractus solitarii*, NTS, *ncl. dorsalis nervi vagi*, NDNV) и гипоталамусе. Они получают многочисленные афферентные нейронные и гормональные сигналы от желудочно-кишечного тракта, которые прежде всего контролируют окончание приема пищи (сигналы насыщения). Вагусные афференты к NTS сигнализируют о механических и химических раздражителях (глюкоза, аминокислоты, липиды). Сигнализация частично осуществляется холецистокинином (ХЦК) в качестве нейромодулятора. Гормоны из желудочно-кишечного тракта холецистокинин ХЦК, GLP-1 (*glycagon like peptide* 1), панкреатический пептид (ПП), нейропептид PYY сигнализируют через нейрогемальный орган *area postrema* области о содержании липидов и глюкозы в проксимальной части тонкого кишечника. Нейропептид грелин из слизистой оболочки желудка стимулирует прием пищи. Нейропептид PYY из слизистой оболочки желудка тормозит потребление пищи. Оба нейропептида действуют антагонистически на нейроны в аркуатном ядре гипоталамуса (**рис. 11.13**).

**Центры гомеостатической долговременной и кратковременной регуляции массы.** Центры гомеостатической долговременной и кратковременной регуляции жировой ткани в гипоталамусе

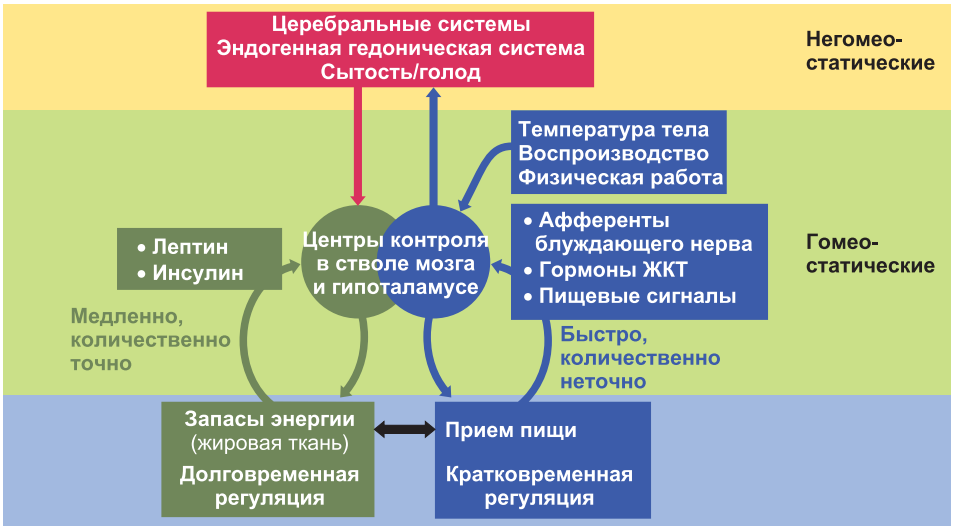



**Рис. 11.12. Концепция гомеостатической кратковременной и долговременной регуляции запасов энергии и приема пищи и ее контроль системами мозга.** Сигналы обратной связи для гомеостатической регуляции отмечены точками. Пищевым сигналом служит содержание глюкозы и липидов. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

и продолговатом мозге и прием пищи синаптически связаны между собой (рис. 11.13). В этом взаимодействии принимают участие нейроны в различных ядерных областях гипоталамуса и несколько нейропептидов. На рис. 11.13 показано, как различные популяции нейронов в гипоталамусе и заднем мозге взаимодействуют с их медиаторами и нейронными, гормональными и пищевыми сигналами с периферии (от жировой ткани и желудочно-кишечного тракта) в ходе регуляции метаболизма и приема пищи. При этом анаболический способ обмена веществ (увеличение приема пищи и запасов энергии) и катаболический (снижение потребления пищи и запасов энергии) различаются:

- Концентрация лептина и инсулина в крови пропорциональны объему жировой ткани. Оба способствуют отказу от анаболического способа обмена веществ и его перестройке на катаболический. Они возбуждают нейроны в аркуатном ядре гипоталамуса через специфические рецепторы лептина или инсулина. Эти нейроны содержат α-меланоцитстимулирующий гормон (α-MSH), который является продуктом расщепления, отщепляется от первичного гормона проопиомеланокортина (POMC). Эти нейроны активируют перивентрикулярные гипоталамические нейроны (PVH), которые содержат пептиды окситоцин, кортиколиберин или тиролиберин. Активация опосредована рецепторами меланокортина Mc4R. Окситоцинергические нейроны проецируются к заднему мозгу (NTS, NDNV). Прерывание сигнальной цепи лептин/инсулин → α-MSH → Mc4R приводит к снижению катаболизма и стимулирует анаболизм, в результате чего возникают потребление пищи, объем жировой ткани и массы тела.
- Активация второй группы нейронов в аркуатном ядре стимулирует анаболический способ обмена веществ. Эти нейроны содержат NPY (нейропептид Y) и агути-родственные пептиды (AgRP). Их возбуждение приводит к активации нейронов в латеральной гипоталамической области (ЛГО), которая осуществляется через рецепторы Y1 и Y5. Нейроны NPY/AgRP в аркуатном ядре затормаживаются посредством адипоцитных сигналов лептина и инсулина, пептид YY (PYY) — желудочно-кишечным трактом, а пищевые сигналы тормозятся содержащимися в крови глюкозой и липидами и возбуждаются пептидом грелином, который вырабатывается слизистой оболочкой желудка. Последний мощно активирует потребление пищи. Нейроны в ЛГО содержат либо пептид орексин, либо меланинконцентрирующий гормон (MCH). Введение обоих пептидов в гипоталамус усиливает у крыс желание принимать пищу.
- Нейроны, возбуждение которых стимулирует катаболический способ обмена веществ (рис. 11.13, *красный*), и нейроны, возбуждение которых стимулирует анаболический способ обмена веществ (рис. 11.13, *зеленый*), взаимно тормозят друг друга. Торможение осуществляется в аркуатном ядре посредством медиатора ГАМК. В паравентрикулярном гипоталамическом ядре AgRP выступает в качестве эндогенного антагониста на Mc4-рецепторы и блокирует опосредуемую α-MSH синаптическую передачу к окситоцинергическим нейронам.
- Афферентные нейронные и гормональные сигналы к NTS и к *area postrema* служат в основном сигналами насыщения. Вагусные афференты механически или химически чувствительны (на глюкозу и/или липиды). Гастроинтестинальными гормонами являются ХЦК, GLP-1, ПП и PYY.

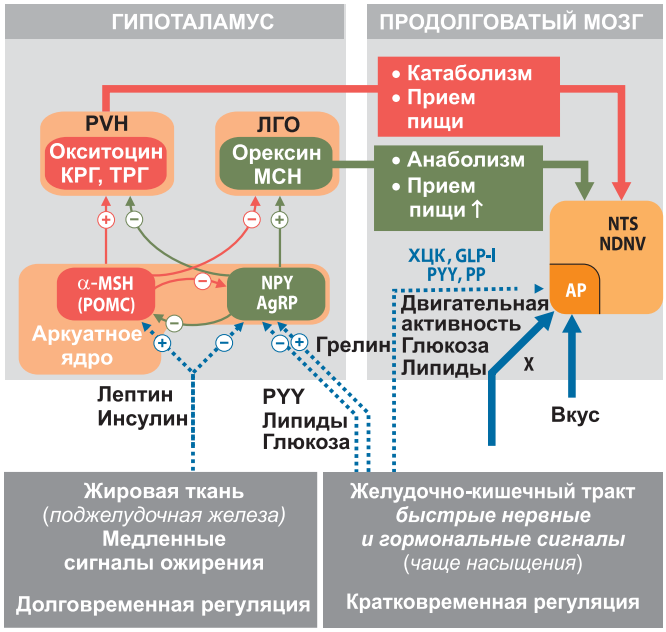



**Рис. 11.13. Нейронные и гормональные компоненты регуляции метаболизма и приема пищи.** Афферентные гормональные сигналы (лептин, инсулин, холецистокинин (ХЦК), грелин, поджелудочный пептид (PP), пептид YY (PYY), *глюкагоноподобный пептид-1* (GLP-1) и нейронные вагусные сигналы жировой ткани и желудочно-кишечного тракта. Популяции нейронов и их включение в гипоталамусе (аркуатное ядро, паравентрикулярное гипоталамическое ядро (PVN), латеральная гипоталамическая область (ЛГО). Нейроны характеризуются своими нейропептидами (см. текст). Путем воздействия на дорсолатеральный вагусный комплекс (NTS — ядро одиночного пути; NDNV — дорсальное ядро блуждающего нерва; AP — *area postrema*; X — блуждающий нерв; (1) нейроны в PVH тормозят прием пищи и стимулируют катаболический уровень обмена веществ, и (2) нейроны стимулируют в ЛГО прием пищи и анаболический уровень обмена веществ. (+) активация; (–) торможение

### *Центральные представительства ощущений голода и сытости*

! Ощущения голода и сытости и специфические вкусовые и обонятельные ощущения представлены в висцеральной сенсорной коре.

**Компоненты входов висцеральной коры.** Сознательные физические ощущения голода и сытости и специальные вкусовые ощущения представлены в висцеральной сенсорной коре. Эта кора состоит из островковой (гранулярной и агранулярной) и инфралимбической коры, которая является частью медиальной префронтальной коры. Она активируется многочисленными механически и химически чувствительными афферентами желудочно-кишечного тракта, механически чувствительными афферентами носоглотки, вкусовыми афферентами и предположительно гастроинтестинальными гормонами (например, ХЦК через *area postrema*).

**Направление афферентов.** Афференты желудочно-кишечного тракта, от носоглотки и вкусовых рецепторов, висцеротопически проецируются в *ncl. tractus solitarii* (NTS). Вторичные нейроны в NTS висцеротопически проецируются в парабрахиальное ядро (PB), нейроны которого, с одной стороны, проецируются в ядерные области гипоталамических регуляторных центров и, с другой стороны, через специфическое таламическое ядро (базальную часть вентромедиального ядра, ВМЯ) к островковой коре (**рис. 11.14**). Дальнейшие синаптические входы поступают в островковую кору от гипоталамических ядерных областей.

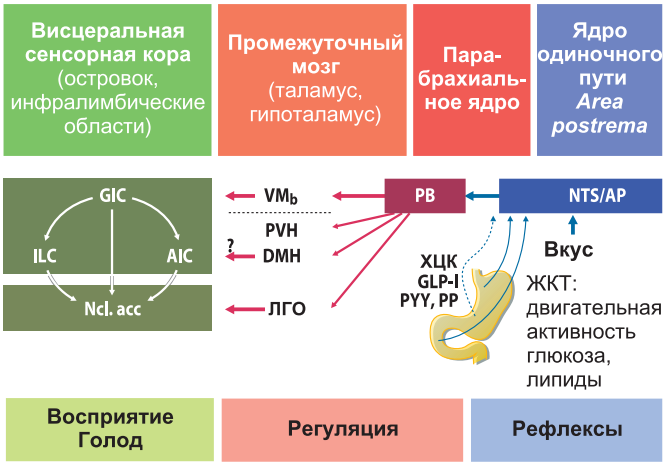



**Рис. 11.14. Центральное представительство афферентных сигналов желудочно-кишечного тракта и рецепторов вкуса.** Передача афферентных (нейронных и гормональных (ХЦК, GLP-1, PP, PYY; рис. 11.13) сигналов к рефлекторным центрам в продолговатом мозге, регуляторным центрам в гипоталамусе и висцеральным сенсорным областям коры. PB — парабрахиальное ядро. Промежуточный мозг: DMH — дорсолатеральное ядро в гипоталамусе; ЛГО — латеральная гипоталамическая область; PVH — паравертебральное гипоталамическое ядро; AIC — агранулярная островковая кора; GIC — гранулярная островковая кора; ILC — инфралимбическая кора (часть медиальной префронтальной коры); *ncl. acc* — прилежащее ядро прозрачной перегородки

**Висцеротопия.** В PB, ВМЯ и островковой коре топически организованы вкусовые ощущения и желудочно-кишечный тракт (наряду с другими висцеральными органами). Висцеротопия представляет основу для общих физических ощущений (например, голода и сытости). Дофаминергическая мезолимбическая система подкрепления в прилежащем ядре находится под контролем висцеральной сенсорной коры (рис. 11.14).

### *Мезолимбическая система и гомеостатические реакции физической энергии и потребления пищи*

! Побуждения к поиску пищи и ее приему, возникающие в результате обучения, более значимы, чем гомеостатическая регуляция физической энергии и потребления пищи.

**Модуляция гомеостаза.** Гомеостатическая регуляция потребления энергии и приема пищи, как правило, не может быть заменена негомеостатическими механизмами (рис. 11.12 и **11.14**). Таким образом, вид, запах, представление и ожидание вкусной и хорошо приготовленной пищи переигрывают гомеостатические процессы насыщения. Эти влияния предположительно осуществляются через мезолимбическую дофаминергическую систему подкрепления.

**Области взаимодействия гомеостатических и негомеостатических механизмов.** Прилежащее ядро, которое получает дофаминергический синаптический вход от вентральной покрышки среднего мозга (VTA) и находится под контролем висцеральной сенсорной коры (рис. 11.14), синаптически реципрокно связано с нейронами в ЛГО. Мезолимбическая система подкрепления активирует нейроны в ЛГО и стимулирует потребление пищи и анаболический способ обмена веществ (рис. 11.13) через это нейронное соединение посредством торможения ГАМКергических нейронов. Далее нейроны могут активироваться в прилежащем ядре MCH-нейронами (**рис. 11.15**).

Контакты между ЛГО, прилежащим ядром, висцеральной корой и дофаминергической системой предположительно служат нейронным субстратом для интеграции гомеостатических и негомеостатических компонентов регуляции энергетических резервов и приема пищи. При физиологических условиях гомеостатические регуляторные системы взаимодействуют с эндогенной системой подкрепления. Модулирующие влияния мезолимбической системы подкрепления и кортикальных систем

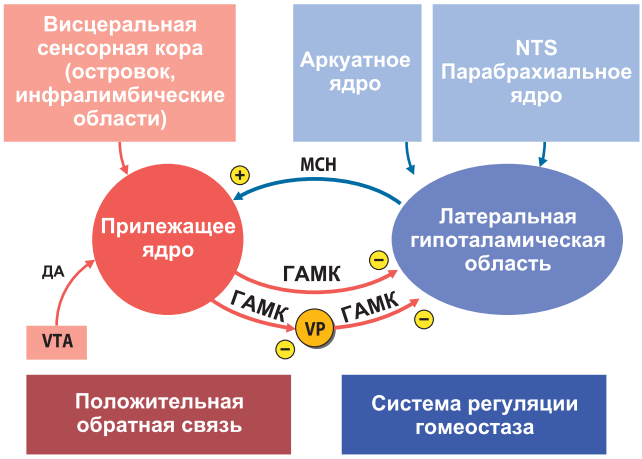



**Рис. 11.15. Интеграция между гомеостатической регуляторной системой регуляции потребления пищи, энергетическим обменом веществ и системой положительного подкрепления.** Прилежащее ядро активируется латеральным гипоталамусом через МСН-нейроны и действует на латеральный гипоталамус через (тормозные) ГАМКергические нейроны. Оно находится под контролем висцеральной сенсорной коры и дофаминергической системы в вентральной области покрышки (VTA) среднего мозга; ДА — дофамин; МСН — меланинконцентрирующий гормон (рис. 11.13); NTS — ядро одиночного пути; VP — вентральный паллидум

на гомеостатические регуляторные системы предположительно несут ответственность за неправильную работу этой гомеостатической регуляции при пищевых нарушениях.

**Обусловленный (условнорефлекторный, или обусловленный обучением) прием пищи.** При достаточном объеме пищи еда, как правило, вызывается классическим обусловливанием (разд. 10.1). Социальные стимулы и раздражители окружающей среды, такие как время приема пищи, ее вкус и вид блюд, а также присутствующие во время еды люди, определяют время и объем пищи больше, чем физиологические факторы. Вкусовые раздражители сами по себе, прежде всего сладкие на вкус блюда, повышают аппетит, хотя голод уже давно «утолен». Для отбора определенных продуктов питания особенно существенны выученные вкусовые антипатии или предпочтения.

Итак, речь идет о заранее планируемом приеме пищи, который зависит от культуры и воспитания и преимущественно покрывается ожидаемой потребностью в энергии. Это поведение соответствует вторичному приему напитков, что является нормальной формой потребления жидкости при ее запланированном потреблении (разд. 30.4).

### *Пререзорбтивное и резорбтивное насыщение*

**!** Пререзорбтивное и резорбтивное насыщение обеспечивают хорошо настроенный во временном отношении прием пищи.

**Факторы пререзорбтивного насыщения.** Стимулирование обонятельных, вкусовых и механических рецепторов носоглоточной полости и пищевода и, вероятно, жевательного аппарата, связанное с приемом пищи, способствует пререзорбтивному насыщению. Их влияние на проведение и поддержание насыщения, однако, ограничено. Временное пререзорбтивное насыщение стимулируется возбуждением хемо- (глюкоза, аминокислоты, липиды) и механочувствительных вагусных афферентов желудка и проксимальной части тонкого кишечника.

**Факторы резорбтивного насыщения.** В резорбтивном насыщении принимают участие хемочувствительные вагусные афференты и гастроинтестинальные гормоны пищеварительного тракта, которые информируют регуляторные центры о существующих в кишечнике концентрациях ценных питательных веществ (рис. 11.13). Кроме того, гастроинтестинальные гормоны играют значительную роль при долговременном насыщении. Таким образом, различные гормоны желудочно-кишечного тракта тормозно воздействуют на *area posterma* и стимулируют насыщение (рис. 11.13).

### *Ошибки в регуляции голода и сытости*

**!** Ожирение (obesitas) и истощение (нервная анорексия) в совокупности с приступами обжорства после произвольных периодов голодания (нервная булимия) имеют биологические и психологические причины.

**Анорексия и булимия.** Отказ от пищи, который приводит к истощению, и стремление вызвать рвоту после ее приема (булимия) намного чаще встречаются у девочек или молодых девушек среднего и высшего слоев. Их возникновение первично вызвано культурно-психологическим страхом перед лишним весом и потерей идеальной стройности. Оба нарушения постоянно провоцируются диетой.

Биологические последствия избыточного голодания, которые не связаны с психологическим нарушением, представляют непосредственную угрозу и поддерживают замкнутый круг голодания и ощущение успешности (оставаться стройной): во время голодания повреждаются эндокринные системы (прежде всего гипофиз и надпочечники), а также системы, управляющие половыми и репродуктивными функциями. Иногда наблюдается даже потеря мозгового вещества. Эти изменения вызывают негативные долговременные последствия (психические нарушения, продолжительные проблемы с массой тела) почти у 30% пациентов. Предполагается, что психические и органические последствия этих повреждений облегчают сохранение строгих правил голодания.

## 11.4. *Лишний вес и ожирение как проблема медицины и здравоохранения*

Лишний вес и ожирение являются отражением патологической регуляции энергетического обмена,

голода и сытости. Оба процесса можно количественно определить с помощью индекса массы тела — ИМТ, когда масса тела в килограммах делится на рост в метрах в квадрате — кг/м$^2$. ИМТ пропорционален объему жировой ткани. Согласно эпидемиологическим исследованиям ВОЗ, следующие значения ИМТ соотносятся с классификацией массы тела как нормальные или патологические:

| ИМТ | ВОЗ | Популярное описание |
|---|---|---|
| <18,5 | Недостаток веса | Худой |
| 18,5–24,9 | Нормальный вес | Нормальный, здоровый |
| 25–29,9 | Ожирение 1-й степени | Лишний вес |
| 30–39,8 | Ожирение 2-й степени | Ожирение |
| > 40 | Ожирение 3-й степени | Патологическое ожирение |

ИМТ высоко коррелирует с частотой возникновения определенных заболеваний, например сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), диабета 2-го типа, заболеваний суставов и позвоночника. Распространенность возникновения ожирения (ИМТ > 30) в индустриально развитых странах в 2000 г. составляла примерно 15–20% и предположительно увеличится к 2025 г. на 30–40%. Если не предпринять терапевтические меры, то предсказанное развитие истощит финансовые возможности любой системы здравоохранения. Важный способ остановить эту тенденцию заключается в том, чтобы на основе знаний о нейронных, нейроэндокринных, молекулярных, психобиологических и социальных механизмах регуляции энергетического обмена, голода и сытости разработать превентивные и терапевтические меры.

**Патологический лишний вес (adipositas).** Иной является ситуация с лишним весом. Биологические и наследственные факторы уровня обмена веществ играют при этом большую роль, но из-за постоянной диеты и голодания происходит долговременный рост массы тела, и этим проблема усугубляется. Диеты часто приводят к феномену «цикличности»: после каждого снижения веса с помощью диеты масса тела увеличивается из-за возвращения к старым пищевым привычкам. Конечно, у человека с лишним весом нетто приема пищи превышает израсходованную энергию; однако люди с лишним весом принимают в основном едва ли больше калорий, чем люди с нормальным весом. Исследования, проведенные на раздельно выросших однояйцовых близнецах, показывают, что уровень обмена веществ и выделение тепла в покое, расход энергии при движении и предпочтения, связанные с пищей (состоящей из углеводов, протеинов и жиров), проявляют генетическую предрасположенность на 50–80%. Толстые люди зачастую являются более эффективными «пользователями», которые откладывают свои превышенные калории в хранилище долговременных жиров и меньше перерабатывают их в тепло (разд. 39.5). Из этого следует, что мозг человека с лишним весом нечувствительно реагирует на сигналы насыщения, инсулин и лептин и не может вовремя завершить прием пищи.

**Коротко**

**Гомеостатическая регуляция голода и сытости**

Голод и сытость тесно связаны с гомеостатической регуляцией резервов энергии организма и потребления пищи. Эти физические ощущения представлены в висцеральной сенсорной коре (островковой коре) с другими висцеральными ощущениями.

Гомеостатическая регуляция модулируется дофаминергической мезолимбической системой и находится под контролем висцеральной коры. Эти влияния могут в ходе конкуренции побеждать гомеостатические процессы насыщения.

**Презорбтивное и резорбтивное насыщение**

Презорбтивное и резорбтивное насыщение обеспечивают хорошо налаженный по времени прием пищи:

- Раздражение обонятельных, вкусовых и механических рецепторов носоротоглоточной полости, пищевода и, вероятно, жевательного аппарата само по себе способствует презорбтивному насыщению.
- В резорбтивном насыщении принимают участие химически чувствительные афференты и гастроинтестинальные гормоны пищеварительного тракта, которые информируют регуляторные центры о содержании в кишечнике ценных питательных веществ.

Ошибки гомеостатической регуляции и ее подчиняющей модуляции приводят к появлению лишнего веса (*adipositas*) или анорексии (истощению).

## Литература


Bakker J, DeMees C, Donkard Q, Szpirer C (2006) Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. Nat Neurosci 9: 220–226

Becker SB, Breedlove SM, Crews D (eds) (2002) Behavioral endocrinology. 2nd edn. MIT Press, Cambridge, Massachusetts

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Birbaumer N, Öhman A (eds) (1993) The structure of emotions. Hogrefe, Huber, Toronto

Carlson NR (1991) Physiology of behavior, 4th edn. Allyn & Bycon, Boston

Davidson RJ, Scherer KR, Goldsmith HH (eds) (2003) Handbook of affective sciences. Oxford Univ Press, New York

Jänig W (2006) The integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis. Cambridge University Press, Cambridge New York

LeVay S, Valente S (2002) Human sexuality. Sinauer, Sunderland

Robinson T, Berridge K (1993) The neural basis of drug craving: an incentivesensitization theory of addiction. Brain Res Rev 18: 241–291

Schmidt RF, Schaible HG (Hrsg) Neuro- und Sinnespsychologie. 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Stahl SM (2000) Essential psychopharmocology. 2nd edn. Cambridge Univ Press, Cambridge

# Глава 12

# Когнитивные функции и мышление

*Нильс Бирбаумер, Роберт Ф. Шмидт*

## Введение

При прокладке железной дороги Финеас Гейдж, один из строителей, использовал металлический лом. Из-за преждевременной детонации лом попал ему в головной мозг. Он выжил, и после выздоровления во многих отношениях у него не проявлялось никаких особенных нарушений. Его интеллектуальные способности оставались сохранными, память — хорошей, а сознание и двигательные процессы не были нарушены. Однако изменилось поведение Финеаса: семья и работа его больше не интересовали, он стал замкнутым, необязательным и вульгарным. С повреждением крупной части префронтальной коры головного мозга произошло нарушение специфических когнитивных функций, которые имеют большое значение для социального поведения.

Под когнитивными функциями мы понимаем все сознательные и бессознательные процессы, которые протекают при переработке информации, поступающей в организм извне и исходящей из самого организма, например шифровке (кодировании), сравнении с накопленной информацией, при распространении информации и речепонятийного выражения. В качестве психических функций мы выделяем мышление, память и восприятие стимулов и чувств как духовных способностей.

## 12.1. Церебральная асимметрия

### *Формальная и последовательная обработка*

! Оба полушария неокортекса обеспечивают различные виды переработки информации для поведения и мышления, при этом важную роль играет взаимодействие правого и левого полушарий.

**Динамические узловые пункты.** Мышление и язык в дальнейшем связываются с целостностью обоих полушарий большого головного мозга, которые одновременно тесно объединяют когнитивные функции коры с субкортикальными мотивационными процессами. Хотя неокортекс не характеризуется «крепкими» связями с системами органов вне мозга (учитывая первичные сенсорные и моторные поля коры), все же принята определенная **грубая локализация динамических узловых пунктов** для отдельных психических функций. Анализ динамических узловых пунктов представляет не только теоретический интерес, но и практическое значение для диагноза и реабилитации повреждений головного мозга и клинически важных психических нарушений.

**Асимметрия полушарий.** При обследовании людей с односторонними мозговыми нарушениями, связанными с поврежденным мозолистым телом (*split brain*), из психофизиологических экспериментов было выявлено, что для ряда поведенческих функций особенно важно одно из полушарий. В **табл. 12.1** представлен обзор **церебральной латерализации** у правшей. Латерализованная функция не встречается в такой форме ни у одного животного, хотя отдельные функции все же латерализованы у животных (например, пение птиц-самцов связано с левым полушарием или «узнавание лиц» — с правой нижней височной областью у человекообразных обезьян и у человека).

Представленные в табл. 12.1 различия стоит рассматривать не как абсолютные, а только как **относительные**, т. е. как результат **«перевеса» одной стороны**. Интериндивидуальные и интраиндивидуальные вариации, напротив, оказываются значительными. Первично в языковой области существует доминантность левого полушария для **синтаксических функциональных слов и фраз** (например: этот, сейчас, есть), в то время как **содер-**

**жательные слова** (дом, отец, красиво) латерализованы не так сильно.

**Стратегии мышления с участием правого и левого полушарий.** Поскольку каждый человек обладает специфическими способностями, то для стратегий мышления обоих полушарий должны быть предпочтительные «способности». На **рис. 12.1** представлен простой эксперимент, в котором выявляются предпочтительные стратегии мышления.

- **Правое** полушарие позволяет мыслить аналогиями, т. е. в отношениях подобия, и пытается охватить полностью пространственную или визуальную структуру «гештальта». Оно задействовано в **аналоговой переработке информации**.
- Переработка информации **левым** полушарием, напротив, сконцентрирована на каузальных интерференциях, на причинно-следственных отношениях и устранении логических противоречий. Левое полушарие участвует в **последовательной переработке информации**.

Остается заметить, что если полушарие повреждается до достижения четырехлетнего возраста, то практически все представленные в табл. 12.1 функции будут осуществляться противоположным полушарием.

**Таблица 12.1.** Обобщение данных церебральной латерализации

| Функция | Левое полушарие | Правое полушарие |
|---|---|---|
| Зрительная система | Буквы, слова | Сложные геометрические предметы, лица |
| Слуховая система | Соотнесенные с речью звуки | Не соотнесенные с языком внешние шумы |
| Соматосенсорная система | ? | Тактильное познание комплексных объектов |
| Движение | Комплексное произвольное движение | Движения в пространственных объектах |
| Память | Вербальная память | Невербальная память |
| Язык | Речь, чтение, письмо, счет | Просодия (мелодия предложения и ударение) |
| Пространственные процессы | | Геометрия, смысл направления, ментальная ротация форм |
| Эмоции | Нейтрально-позитивно | Негативно-депрессивно |
| Замечание: функции тех или иных полушарий, которые преимущественно управляются одним полушарием у правшей | | |

### *Эволюция церебральной асимметрии*

> **!** Церебральная асимметрия, вероятно, развивается внутриутробно; латерализация конечностей, языка и визуально-пространственные функции в дальнейшем независимы друг от друга.

**Разделение конечностей и языковая доминантность.** Предпочтительное использование правой руки могло бы не иметь ни причины, ни последствий мозговой латерализации. Латерализации языка и конечностей, однако, не могли бы быть независимыми друг от друга. Латерализация доминантности языка в левом полушарии часто, но не всегда встречается у правшей, доминантность

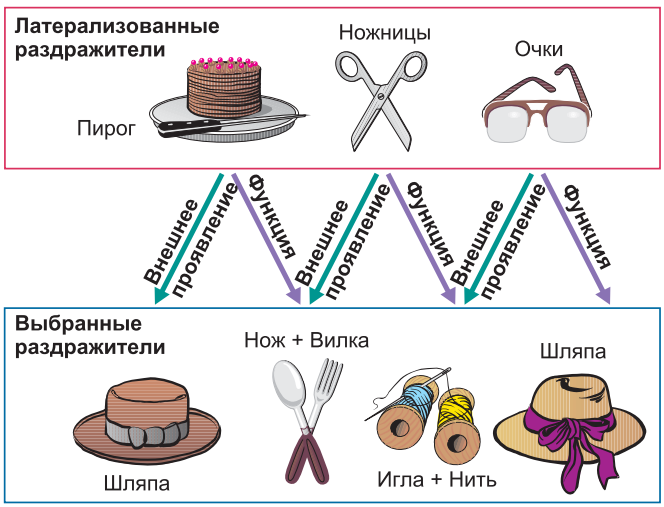



**Рис. 12.1. Функция и внешнее проявление.** Обработка информации правым и левым полушариями у пациентов с заболеваниями мозга. Предметы в верхнем ряду латерализовано представлены одному из полушарий, т. е. объект проецируется либо только в левое зрительное поле (правое полушарие), либо в правое зрительное поле (левое полушарие). Пациенту предлагают найти из стимулов (*ниже*), предложенных на выбор, тот, который лучше всего соответствует верхнему объекту. При представлении в левое зрительное поле (правое полушарие) раздражители скорее распределены по внешнему проявлению, а при представлении в правое зрительное поле — скорее по функции

языка справа (бывает только у некоторых людей) с праворукостью не связана.

**Причина церебральной асимметрии.** Преференция, или предпочтение, правой стороны тела проявляется во время движений и функционирования правого уха (левое полушарие) для звуков речи уже при рождении. При этом стабильная правая преференция руки развивается при выполнении моторных заданий позднее, чем предполагаемая способность правого полушария для переработки визуально-пространственных заданий. Латерализация визуально-пространственных функций в правом полушарии могла бы возникнуть из-за **предпочтительной активации левых вестибулярных органов плода** и правого полушария во время беременности.

Обычное положение плода правой стороной тела и лица наружу способствует тому, что, с одной стороны, как правило, раздражается левый вестибулярный орган (который предпочтительно проецируется в правое полушарие) и, с другой стороны, **правое** ухо (предпочтительно проецирует в левое полушарие) при ходьбе или речи матери. Под действием звукового раздражения, особенно речевых сигналов, **доминантная связь правого уха** развивается в последние месяцы беременности — **левое полушарие** с увеличенным анатомическим представительством языковых областей. Вероятно, что предпочтение какой-либо руки, встречающееся примерно у 75% населения Земли, связано с прямохождением человека, поскольку у наших ближайших родственников, человекообразных обезьян, нет явной латерализации руки и коммуникации. Хождение на четырех конечностях одинаково стимулирует плод справа и слева. Сначала из-за выпрямления человека стимуляция плода справа и слева стала различной; затем это могло повлиять на речевую латерализацию и латерализацию конечностей.

### *Различия в способностях и церебральная ассиметрия*

> **!** Выраженность различных талантов может быть связана с латерализацией для определенных паттернов поведения.

### *Половые различия латерализации*

Гипотеза предпочтительной стимуляции левого вестибулярного органа и правого уха во время беременности может объяснить целый ряд **различий латерализации**.

- У представителей женского пола более выражены **вербальные способности** (функция левого полушария), прежде всего вербальная беглость, а также менее выражена латерализация языка, в то время как мужчины лучше решают **пространственно-геометрические задачи**, такие как мысленные повороты трехмерных тел. У женщин наблюдаются более явные нарушения речи после повреждений левой лобной коры, у мужчин — после повреждений темененой коры слева.
- Направленное в большей степени наружу ухо мужского плода (что обусловлено большей левой стороной лица) отвечает за **усиленную левую латерализацию речи** у двух третей **мужчин**. Относительно слабая латерализация речи у женщин, вероятно, основывается на более сильном информационном обмене между двумя полушариями, который опосредуется у женщин утолщенной задней частью мозолистого тела.
- Несколько **улучшенная речевая функция** у женщин и повышенная **пространственная (вестибулярная) способность у мужчин** могут быть связаны с более слабой латерализацией этих функций у каждого пола. Менее выраженная латерализация обеспечивает улучшенный и более быстрый информационный обмен за счет снижения контралатерального торможения противоположного полушария.

**Структурные различия как основа латерализации.** Латерализация когнитивных функций, вероятно, основывается на анатомических различиях между полушариями. Так, были обнаружены различия слева и справа не только в различных частях коры, например в области Брока и области Вернике (см. ниже), но и субкортикально, т. е. в таламусе. Эти различия могут быть макроскопическими, т. е. касаться размеров отдельных областей мозга, например височная кора часто больше слева, а также могут быть микроскопическими — в нейроанатомии отдельных нейронов, т. е. в размере сомы пирамидных клеток или в структуре разветвления их дендритных деревьев.

**Основная причина церебральной асимметрии.** Все приведенные различия между функциями правого и левого полушарий могут быть основаны на общем анатомическом различии: **вариативная** межкортикальная аксональная коммуникация левого полушария, обусловленная вариативной миелинизацией **связей между полушариями с левой стороны**. Как известно, связь синтаксических структур (например, глагол в конце предложения) требует создания временной вариативной ассоциативной цепи. Язык и синтакс могут основываться на быстротекущем формировании ассоциативных связей в левом полушарии и не специфичны для языка.

**Коротко**

**Церебральная асимметрия**

Левое и правое полушария различаются по своему макро- и микроанатомическому строению. Определенный способ мышления и двигательные программы при этом определяются полушарием:

- **правым** полушарием проводится обработка информации, ориентированная на сходство и визуально-пространственные образы;
- **левым** полушарием реализуется синтаксически-языковая и последовательно-каузальная обработка информации.

**Причины и степень церебральной асимметрии**

**Причины** церебральной латерализации неизвестны. У человека для некоторых функций она возникает уже в материнской утробе, однако к четвертому году жизни становится изменчивой.

**Степень** симметрии полушарий для определенной ментальной, моторной или сенсорной деятельности определяет проявление таланта.

## 12.2. Нейронные основы коммуникации и языка

### *Развитие речи*

**!** Язык предположительно развился в ходе эволюции человека из использования жестикуляции (не всегда достаточной).

**Развитие языка у человека.** Когда и почему возник человеческий язык, неизвестно. В любом случае языки жителей Земли, похоже, развились из **единого общего языка** в течение последних 50 000 лет. Палеонтологи и лингвисты связывают жестикуляцию с прямохождением. Для эффективной охоты и собирательства стало недостаточно жестомимической коммуникации. В пользу **жестовой теории языка** (сравните **рис. 12.2**А с символическим языком на рис. 12.2Б) свидетельствует и тот факт, что контроль языка жестов задействует те же мозговые структуры, а после повреждения левого полушария язык жестов у глухонемых выпадает. В то же время глухонемые после повреждения левого полушария могут изъясняться с помощью пантомимы (невербальные жесты). Письменное закрепление языка, вероятно, развилось менее 10 000 лет назад.

Другие теории связывают возникновение языка с изобретением орудий труда. В пользу этого говорит тесная временная связь **развития языка и применения орудий труда** у ребенка. В возрасте 2–7 лет происходит скачок роста левого полушария, который сопровождается приобретением сложных навыков использования орудий труда и развитием языка. До седьмого года жизни имеет место **критический чувствительный период**, когда новым языкам можно научиться без потери беглости речи.

**Язык животных.** У социальных животных развились определенные высокодифференцированные формы коммуникации, которые включают у человекообразных обезьян **30–40 звуковых выражений** (репертуар вокализации) и могут иметь множество эмоциональных и когнитивных значений (от выражения чувств до указания направления на друга или врага).

Хотя голосовой аппарат у человекообразных обезьян и дельфинов не позволяет им говорить, эти виды животных в состоянии выучить до 200 слов «искусственного» (невербального) языка, например слова языка жестов у глухонемых (рис. 12.2А) или знаки символического языка (рис. 12.2Б) и спонтанно использовать их. **«Понимание языка»** животными еще дальше отходит от активной экспрессивной **способности речевого выражения**. Человекообразные обезьяны остаются на уровне ограниченного количества используемых временных, основных и качественных слов, лишь редко обучаясь навыкам спонтанно использовать синтаксически-грамматические правила. «Лексикон» шимпанзе, как и использование ими орудий труда, остается на уровне трехлетнего ребенка.

### *Области коры, ответственные за языковую функцию*

**!** Из речевых нарушений, имеющихся у человека мы можем сделать вывод о локализации, организации и формирования речи в мозге.




**Рис. 12.2. Речь у обезьяны. А.** Примеры американского языка жестов, которые могут выучить шимпанзе. **Б.** Примеры «общения» Сары, самки шимпанзе в экспериментах Дэвида Примака. Животное должно было соединить речевые символы (слова) из одной коробки с другими «словами» на магнитной доске сверху вниз, чтобы получить желаемую реакцию

**Афазии и латерализация мозга.** Афазии — характерные для мозга нарушения речи, которые возникают у людей, уже владеющих языком. Причиной часто служит ишемический или геморрагический инсульт, реже опухоль, энцефалит или травма.

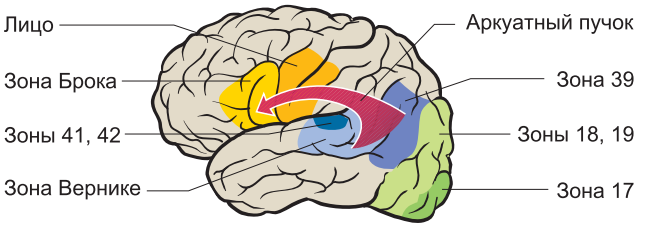
У правшей повреждения левого полушария нередко приводят к афазиям. Этот факт лежит в основе представления о том, что **у правшей левое полушарие доминантно** в отношении речи, что с сегодняшней точки зрения является очень упрощенным (но все еще распространенным) предположением.

**Области Брока и Вернике.** Вызывающие афазию повреждения первично возникают вблизи **сильвиевой борозды** (перисильвиева область коры). Как видно на **рис. 12.3**, здесь можно выделить **зону Брока** (поля 44 и 45) и **зону Вернике** (поле 22; рис. 8.1Б) (названы по имени первооткрывателей этих зон).

Префронтальный речевой центр (Брока) называют **моторной речевой зоной**, задний центр (Вернике) — **сенсорной речевой зоной**. Эти названия, однако, основываются на очень упрощенной точке зрения, вытекающей из клинически-патологических исследований, согласно которым производство речи первично управляется лобными мозговыми структурами, а понимание речи — височно-теменными.

### *Мультимодальные речевые зоны*

> **!** Зоны Брока и Вернике не ограничены моторными или сенсорными речевыми функциями; в обработке речи принимают участие и процессы в правом полушарии.




| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 **Сказанное слово** | ▶ Зоны 41, 42 | ▶ Зона Вернике (зона 22) | ▶ **Слух и понимание речи** | | |
| 2 **Понимание** | ▶ Зона Вернике | ▶ Зона Брока | ▶ Лицо | ▶ Мозговые нервы | ▶ **Речь** |
| 3 **Написанное слово** | ▶ Зона 17 | ▶ Зоны 18, 19 | ▶ Зона 39 | ▶ Зона Вернике | ▶ **Чтение** |

**Рис. 12.3. От понимания речи к чтению.** Модель Гешвинда участвующих в образовании речи областей мозга. (Не учитываются субкортикальные связи.) Схематично представлены процессы, которые выделяет появившаяся во второй половине XX в. модель понимания речи (1), разговора (2) и чтения (3). В ней показано, что оба центра речи, Брока и Вернике, взаимодействуют как при воспроизведении, так и при восприятии речи (нумерацию зон по Бродманну см. на рис. 8.1Б).

**Мультимодальная активность зон Брока и Вернике.** Повреждение одной из двух зон в большинстве случаев вызывает мультимодальные, т. е. моторные и сенсорные, нарушения речи. Это возможно потому, что обе зоны речи как при воспроизведении речи, так и при ее понимании взаимодействуют. **«Моторный»** речевой центр требуется также для **перцепции языка**, а **«сенсорный»** речевой центр — для **формирования речи**.

### 12.1. *Клинически распространенные формы афазий*

У человека, страдающего афазией (или афатикой), как правило, повреждением затронуты **все языковые способности** (речеформирование, понимание речи, пересказывание, письмо, чтение и др.). Селективные органические расстройства речи, которые нарушают только одну способность, редки. Все афазии включают нарушения, связанные с наименованием объектов, построением и пониманием предложений, а также чтением (алексия) и письмом (аграфия). При повреждении описанных структур мозга можно по характерным признакам выделить ряд афатических синдромов.

- **Афазия зоны Брока**: проблемы воспроизведения речи находятся на переднем плане. Артикуляция зачастую очень затруднена и осуществляется без просодии. Слова искажены фонематически. В сложных предложениях часто не хватает функциональных грамматических слов. Понимание многих типов предложений (например, пассивные предложения) часто невозможно. Возникают проблемы при пересказывании. Органическая основа: повреждение зоны Брока и прилегающих областей.
- **Афазия зоны Вернике**: речеформирование все же является «беглым», однако часто непонятным. Многие слова выстроены фонематически так, что возникают еще понятные фонематические парафазии (например, «пауч» вместо «паук») или совсем непонятные неологизмы. Нередко слова заменяются родственными по значению (семантические парафазии). Дефицит понимания речи сильно выражен. Часто наблюдается непонимание отдельных слов. Нарушено пересказывание слов и предложений. Органическая основа: повреждение зоны Вернике и прилегающих областей.
- **Глобальная афазия**: тяжелейшее нарушение формирования речи, при котором часто воспроизводятся только стереотипные последовательности слогов или слов. Так же сильно выражен дефицит в понимании речи и пересказывании. Органическая основа: повреждение всей перисильвиевой зоны.
- **Амнестическая афазия**: легкое нарушение речи, при котором наблюдаются семантические парафазии и на передний план выходят нарушения в наименовании. Проблемы прежде всего возникают с использованием содержательных слов, несущих смысл. Дефицит понимания речи

выражен слабо. Органическая основа: повреждение *gyrus angularis* или других областей, которые соседствуют с левой перисильвиевой корой. Предположительно у правшей повреждение правого полушария приводит к амнестической афазии (перекрестная афазия).

Афазии встречаются и при субкортикальных повреждениях в белом веществе, в базальных ганглиях или в таламусе. Субкортикальные афазии с начальным мутизмом, как правило, быстро прекращаются.

По соседству с зоной Вернике располагаются другие зоны мозга, повреждение которых регулярно приводит к афазиям: *gyrus angularis* (зона 39), *gyrus supramarginalis* (зона 40), а также средняя теменная извилина. Таким образом, **обрабатывающие речевую информацию нейронные единицы** распределены по всей перисильвиевой коре.

**Активация коры при различных речевых функциях.** На рис. 12.4 для левого полушария показано, что при **всех** речевых функциях активируется **левая задняя вентробазальная темпоральная кора**. Эта мультимодальная зона конвергенции объединяет ассоциативно разделенные элементы сенсорного контента (звучание слова, сочетания буквы и звука) со значением слов. Чтобы придать формам слов **значение** (семантику), нужно активировать ассоциативно связанные с ними зоны памяти (для сенсорного материала в нижней теменной коре; для моторной, например глаголов, в премоторной префронтальной коре и т. д.). Согласно семантическому и синтаксическому анализу, многие ассоциативные области переключают языковые проекции в левую нижнюю лобную извилину (НЛИ), где они используются как для исполнительных функций (например, высказывания), так и для основанных на речи функций мышления и планирования. Верхний (высший) участок НЛИ отвечает за фонологические аспекты воспроизведения речи и рабочей памяти, средний — за синтаксические, а нижний — за семантические. Еще Вильгельм Вундт в XIX в. указывал на **общее представление** предложения или фразы, которое объединяет все аспекты речеформирования.

**Участие правого полушария в обработке речи.** В разд. 12.1 были затронуты речевые функции правого полушария. В дополнение к этому есть множество указаний на то, что в интактном мозге правое полушарие участвует в переработке речи. Так, вызванные словами мозговые потенциалы в ЭЭГ часто наблюдаются в обоих полушариях, но некоторые компоненты сильнее выражены в одном полушарии. К функциям, которым **правое полушарие** не только способствует, но и самостоятельно их реализует, относятся:

- понимание речи;
- узнавание слова (прежде всего, содержательных слов);
- создание мелодии предложения и ударения (просодия);
- классификация речевых актов (например, вопрос или упрек).

И все же, как уже сказано выше, у взрослых правшей после повреждения в перисильвиевой области левого полушария, как правило, возникает афазия.

**Дислексия.** Под дислексией, известной как «словесная слепота», понимают врожденные трудности развития навыков чтения у 5–17% детей. С помощью регистрации вызванных мозговых потенциалов (гл. 8) в ответ на звуки речи вскоре

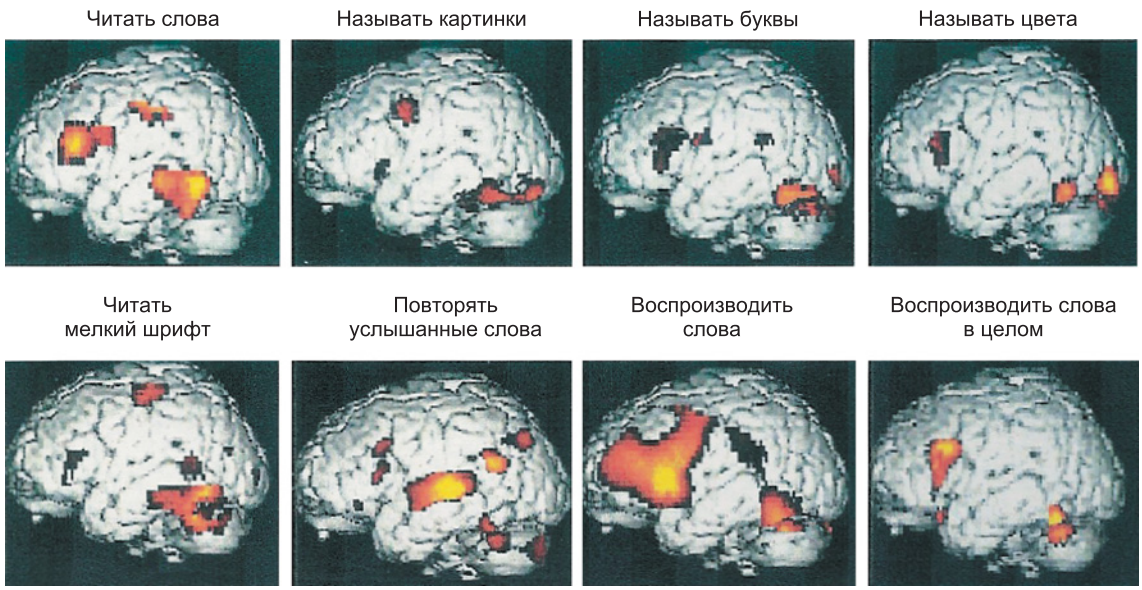



**Рис. 12.4. Кровообращение мозга и речь.** Гемодинамическая активация, измеренная при помощи ПЭТ, при различных речевых функциях. Представлено только левое полушарие

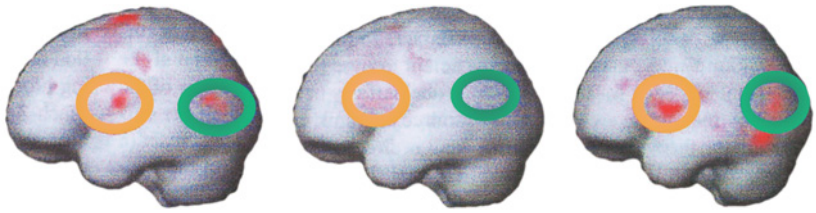


**Рис. 12.5. Активность мозга у нормальных детей и детей с дислексией.** Активация мозга (фМРТ) у детей без (*слева*) и с дислексией (*в середине*). Справа показана активность мозга тех же самых детей с дислексией после лечения

после рождения можно отличать детей, которые позже становятся дислектиками, от здоровых. Название **«словесная слепота»** вводит в заблуждение, поскольку при дислексии речь идет о дефиците аудитивной переработки звуков речи, т. е. о фонологическом нарушении. На **рис. 12.5** представлены процессы, зарегистрированные в мозге с помощью функциональной магнито-резонансной томографии (фМРТ; гл. 8) у детей без дислексии (*слева*), с дислексией (в середине) и у тех же дислексичных детей после компьютерной фонологической тренировки различения звуков речи (справа). Выясняется, что левая височно-теменная кора, которая частично перекрывается описанной выше задней вентробазальной височной корой, при дислексии недостаточно активна. Однако левые префронтальные области, отвечающие за рабочую память, для звуков речи тоже малоактивны, а связи между задними и лобными речевыми зонами выражены слабее. Путем своевременной, прежде всего превентивной, тренировки различения звуков речи эти дефициты и их корреляты в мозге могут быть устранены.

### Коротко

**Нейронные основы речи**

Локализацию, организацию и воспроизведение речи в мозге можно изучать на основе речевых нарушений, возникших в результате повреждения определенных областей. У человека зоны, отвечающие за синтаксические правила и функциональные слова, первично локализованы слева в перисильвиевой области (полушарие, доминантное для речи). Понимание речи, прежде всего содержательных слов, происходит в правом полушарии. Приводящие к афазии повреждения в первую очередь затрагивают две зоны перисильвиевой области:

- **Зону Брока**: этот префронтальный центр речи прежде всего управляет речеформированием, поэтому его называют моторной зоной речи.
- **Зону Вернике**: этот задний центр прежде всего обеспечивает понимание речи, поэтому называется сенсорной зоной речи.

**Мультимодальные нарушения речи**

Хотя при различных формах афазии могут действительно быть различные места повреждений, в большинстве случаев точная локализация отдельных речевых функций в определенных областях коры невозможна. Повреждения одного из двух речевых центров (зоны Брока или Вернике) часто вызывают мультимодальные, т. е. моторные и сенсорные нарушения речи. Это позволяет предположить, что обе речевые зоны взаимодействуют как при речеформирования, так и при понимании речи.

## 12.3. Ассоциативные области неокортекса: высшие психические функции и социальное поведение

### *Исполнительные функции*

**!** Префронтальная ассоциативная кора управляет целеориентированным исполнительным планированием поведения и рабочей памятью.

**Определение и положение ассоциативных областей коры.** На рис. 8.1 представлены важнейшие **ассоциативные области** неокортекса. Под ассоциативными областями мы понимаем, как уже говорилось, поля коры, которые не выполняют однозначные сенсорные или моторные функции, а **интегрируют** (ассоциируют) взаимодействие между отдельными системами органов чувств и моторными областями. В разд. 11.2 были описаны лимбические области и их роль при формировании чувств, в разд. 10.4 — функция памяти медиотемпоральной коры, а здесь представлены некоторые важные функции лобных и теменных ассоциативных областей коры.

**Эволюция префронтальной коры (ПФК).** Префронтальная ассоциативная кора существенно больше, чем можно было бы ожидать при сравнении с филогенетическим развитием других мозговых структур. В эволюции мозга, похоже, произошел особенно большой скачок. По этой причине префронтальную кору уже в прошлом веке ученые стали связывать со «специфическими человеческими» качествами. При точном анализе поведенческие функции можно обосновать наличием некоторых элементарных свойств различных участков фронтальной коры (рис. 8.1), которые мы делим

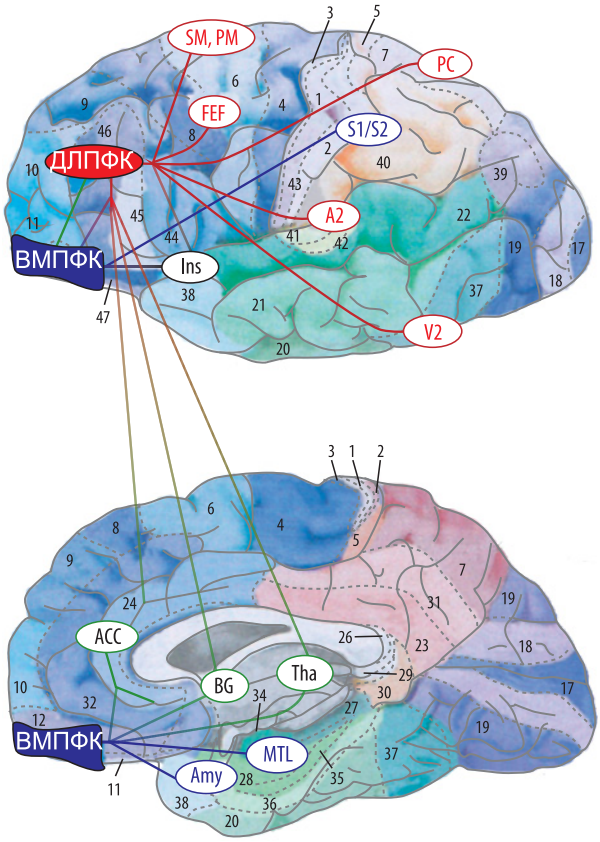
с другими высокоразвитыми млекопитающими. В **табл. 12.2** представлены выпадения функций, которые могут возникнуть после **повреждений лобной доли**, за исключением моторных и речевых функций премоторного и добавочного полей коры. На **рис. 12.6** показана анатомическая структура и связи ПФК.

**Связи префронтальной коры.** Для понимания причин нарушения функций лобной доли необходимо знание анатомических связей. На рис. 12.6 представлены две центральные области ПФК, их нумерация по Бродманну и важнейшие связи, дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК) и вентромедиальная ПФК (ВМПФК). В то время как афферентация орбитофронтальной коры осуществляется лимбическими проекциями из миндалины и ямки (вероятно ромбовидной. — *Прим. ред.*), а также из обонятельных областей коры и островковой области, дорсолатеральная часть получает афференты из теменной и височной коры, а также медиального таламуса, моторных и сенсорных областей. Вентромедиальная ПФК связана с миндалиной, медиально-темпоральной системой памяти. ДЛПФК и ВМПФК тесно связаны с таламусом, базальными ганглиями, передней ямкой и островковой корой. Тот факт, что все эти связи реципрокны, позволяет сформировать представление о еще не вполне понятой комплексности функций этих систем. У высших млекопитающих часть подкорковых афферентов направляется в лобную кору; они образуют, таким образом, конечный отрезок (или начальный отрезок) дофаминергической системы подкрепления; то же справедливо для многих серотонергических и норадренергических волокон (разд. 11.3).

**Контроль поведения посредством префронтальной коры.** Мультисенсорная конвергенция в дорсолатеральной коре объединена со своей центральной функцией формированием отставленных ожиданий **посредством торможения систем подкрепления** (разд. 11.3).

При билатеральном повреждении лобной коры прежде всего проявляется нерегулярность поведения и отсутствие долгосрочных поведенческих планов, а также неспособность достичь самоконтроля. Самоконтроль означает, что человек в состоянии отказаться от сиюминутного вознаграждения до момента получения долгосрочного, например не может отказаться от предложения получить сразу меньшую сумму денег ради более крупной суммы, которую можно получить на несколько дней позже.

Это расстройство также взаимосвязано с дисфункцией рабочей памяти, которая часто нарушена вместе с системами мотивационного анализа орбитальной и медиальной лобной коры. Так было и в случае, описанном во введении: префронтальная кора Финеаса Гейджа была сильно повреждена в результате взрыва. Некоторые формы **шизофрении** тоже тесно связаны с дисфункцией (не выпадением!) дорсолатеральной и дорсомедиальной областей коры (прежде всего слева) и проецирующего в нее медиально-дорсального таламуса (см. 12.2).




**Дорсолатеральная префронтальная кора ДЛПФК: цели и рабочая память**

| | |
|---|---|
| SM: | Дополнительная моторная кора |
| PM: | Премоторная кора |
| FEF: | Фронтальные зрительные поля |
| PC: | Париетальная кора<br>Сенсорный контроль внимания |
| V2: | Вторичная зрительная кора<br>Визуальный контекст и значение |
| A2: | Вторичная слуховая кора |
| Ins: | Сознание «самого себя» |

**Вентромедиальная префронтальная кора ВМПФК: социально-эмоциональный самоконтроль**

| | |
|---|---|
| Amy: | Миндалина |
| MTL: | Медиальная височная доля<br>Эксплицитно-эпизодическая память |
| S1/S2: | Первичные и вторичные соматосенсорные области коры |

**Общие связи**

| | |
|---|---|
| Tha: | Таламус<br>Фильтр внимания |
| BG: | Базальные ганглии |
| ACC: | Передняя часть поясной извилины<br>«Мониторинг» |
| Ins: | Островок |

**Рис. 12.6. Структура и связи префронтальной коры.** Объяснения см. в тексте и таблице 12.2. Функциональные обозначения примерно охватывают те функции и когнитивные процессы, которые связаны с теми или иными структурами

**Таблица 12.2.** Функциональные выпадения после повреждения фронтальной доли

| Симптом | Место повреждения |
|---|---|
| *Повреждение двигательных функций* | |
| Потеря мелкой моторики | Зона 4 |
| Потеря силы | Зоны 4, 5; дорсолатерально |
| Неправильное планирование движений | Премоторно, дорсолатерально |
| Произвольное фиксирование глаз | Фронтальные глазные поля |
| Нарушенная реафферентация | Дорсолатерально, премоторно |
| Афазия зоны Брока (прил. 12.1) | Зона 44 и окружение |
| *Потеря дивергентного мышления* | |
| Уменьшенная спонтанность | Орбитально, передняя ямка |
| Нарушение поведенческих стратегий и планов | Дорсолатерально, орбитально |
| Нарушенная оценка действия других (эмпатия, зеркальные нейроны) | Вентральная префронтальная кора, премоторная зона Брока, вентромедиально префронтально и темпероприетально |
| *Контроль поведения* | |
| Ухудшенное торможение реакции | Дорсолатерально |
| Удовольствие от риска и нарушения правил | Вентромедиально, префронтально, орбитально |
| Нарушенные оценка и сравнение внутренних событий и эпизодов | Передний фронтальный полюс (BA10) |
| *Рабочая память, временная память* | |
| Нарушенное восприятие частот событий | Дорсолатерально |
| Нарушенное воспроизведение последовательности | Дорсолатерально |
| Заторможенная реакция | Дорсолатерально |
| Нарушенная рабочая память при пространственной ориентации | Дорсолатерально, наверху |
| Нарушенная рабочая память для объектов | Дорсолатерально внизу |
| *Социально-эмоциональное поведение* | |
| Нарушенное социальное поведение, торможение неадекватного социального поведения | Орбитально, вентромедиально — миндалина |
| Измененное половое поведение | Орбитально |
| Нарушенное различение запахов | Орбитально |

## 12.2. *Шизофрения как генетически обусловленное нарушение развития*

**Симптомы.** Шизофрения — группа нарушений мышления и поведения, которые характеризуются однократной манифестацией после полового созревания, экстремально неправильными ассоциациями (иногда продуктивно-креативными), недостаточным избирательным вниманием, безумными идеями и слуховыми галлюцинациями.

**Причины и патогенез.** Существует полигенетическая предпосылка, манифестация которой зависит от психических условий окружающей среды и возраста. Уже пренатально и перинатально имеется измененная генная экспрессия, и образующиеся белки имеют решающее значение в развитии префронтальной и предположительно височно-теменной областей мозга. **Измененная генная экспрессия** в ходе развития до 20 лет жизни приводит к кумулятивному накоплению дефектов мозга, которые обусловливают вспышку болезни только тогда, когда возникают сильные внешние нагрузки (стресс) или усложняются условия окружающей среды (например, урбанизация, перенасыщение информацией). У пациентов, страдающих от шизофрении, обнаруживают множество гистологических изменений и нарушения связей нервных и глиальных клеток в префронтальной коре, таламусе и медиально-височной системе гиппокампа (разд. 9.4). Ни одного из этих изменений, правда, недостаточно, чтобы объяснить тяжесть, вид и течение болезни. (О шизофрении как нарушении внимания см. 9.1.)

Некоторые симптомы шизофрении объясняются **префронтально-височной дисфункцией** при одновременном повышении вариативности лобной мозговой активности (разд. 9.4).

### *Самоконтроль*

**!** Тренировка самоконтроля у человека по сравнению с низшими приматами — наиболее прогрессивная функция, связанная с префронтальными областями коры.

Чтобы добиться **самоконтроля**, необходимо:

- передавать текущую информацию или информацию о прошлом (**долговременную память**) о контексте раздражения из теменных областей в вентро- и дорсолатеральную кору;
- сохранять эту информацию (в том числе в отсутствие стимуляции) по меньшей мере в течение от нескольких секунд до минут (**рабочая память** в вентромедиальной и дорсолатеральной префронтальной коре);
- достичь выработки определенного **плана действий** на основе данных о положительных или отрицательных последствиях (информационный поток из лимбических в орбитофронтальные области) и имеющихся в настоящее время или закрепленных в памяти (представленных) ситуаций (из теменных областей);
- превратить общий план действий (префронтально) в более конкретные цели и последовательности или их торможение (через добавочно-моторную область к моторной коре под влиянием базальных ганглиев и таламуса);
- имеющиеся в настоящее время эмоциональные и ожидаемые процессы должны постоянно контролироваться («мониторинг) и адаптироваться к меняющимся условиям и внутренним целям (передняя поясная извилина).

Функция интеграции исчезает после фронтального повреждения без ухудшения прочих интеллектуальных способностей, что часто приводит к **псевдопсихопатической** картине состояния: пациенты внешне больше не обращают внимание на правила и нормы социального взаимодействия. Поскольку ожидания главным образом участвуют в управлении избирательным вниманием, после повреждения или при дисфункции ПФК оно существенно повреждается, хотя и не выпадает полностью (разд. 9.4). **Эмпатия**, т. е. способность поставить себя на место другого и оценить его намерения, связана с префронтальными областями, поскольку подобные функции требуют социальных ожиданий. Эмпатия тесно связана с функционированием зеркальных нейронов — клеток, которые предпочтительно разряжаются при наблюдении за действиями других или за собственными движениями (например, в зеркале). Многие их этих зеркальных нейронов расположены в нижней латеральной префронтальной коре (зоны 44 и 45), в задней и теменной трансмаргинальной извилине, а также в височно-теменном пересечении.

### *Интеллект, наследственность и префронтальный объем мозга*

**!** Генетические факторы влияют на интеллект посредством управления ростом лобной зоны коры головного мозга.

На **рис. 12.7** представлены отношения между генами, общим интеллектом (способностью решать проблемы) и объемом мозга. Примерно **40–50%** интеллекта может быть обусловлено **генетическими факторами**. Влияние генов на развитие мозга оценивают при сравнении его объема у однояйцевых и разнояйцевых близнецов и членов семьи и сопоставляют его с психометрической оценкой интеллекта. При этом можно учитывать объем серого вещества (**рис. 12.7**, *слева зеленый*), белого вещества (*желтый*) или мозговой жидкости (*синий*) как отдельных параметров.

### *Функции восприятия*

**!** Теменная ассоциативная кора ответственна за комплексную сенсорную переработку стимулов зрительного внимания, планирования деятельности и пространственных функций.

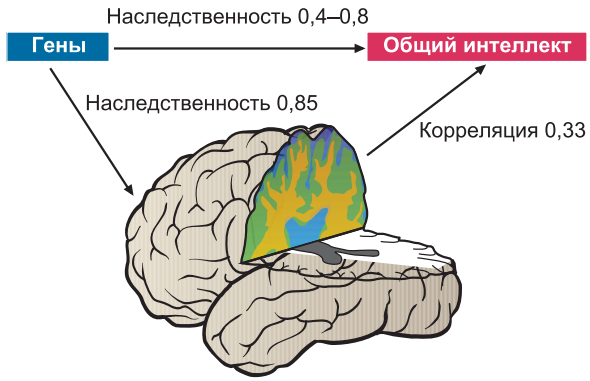



**Рис. 12.7. Отношение между генами, структурами мозга и интеллектом.** В зависимости от метода оценки и возрастного уровня интеллект наследуется на 40–80% (*горизонтальная стрелка вверху*). Общий объем коры серого вещества (обозначено *зеленым на вертикальном срезе*) и белого вещества (обозначено *желтым*) больших полушарий наследуется на 85% (*левая стрелка сверху вниз*) и коррелирует с коэффициентом около 0,33 вместе с интеллектом (*правая стрелка снизу вверх*). Интеллект и объем серого вещества зависят от тех же генов, но корреляция составляет только 0,25. Однако корреляция объема серого вещества и интеллекта различается в разных участках коры, наиболее высока она для лобной области, прежде всего в дорсолатеральной лобной коре (рабочая память) и в медиально-вентральной префронтальной коре (зона 10, система внимания; гл. 9). Цереброспинальная жидкость окрашена *синим*. (По данным: Gray и Thompson, 2004.)

**Повреждения теменной доли.** В теменной ассоциативной коре конвергируют соседние сенсорные области, а также сенсорные речевые области слева; здесь, кроме того, обрабатываются результаты соматосенсорного (тактильного, проприоцептивного, ноцицептивного), зрительного и слухового анализа, потоки вестибулярной афферентации. Поэтому после повреждений правой или левой теменной области наблюдаются многообразные выпадения нейропсихологических функций. При повреждениях в правой теменной доле в первую очередь могут возникнуть нарушения визуально-пространственных способностей (разд. 18.11).

Повреждения теменной доли, к тому же, могут привести к следующим нарушениям:

- **Контралатеральное (унилатеральное) игнорирование**, или **неглект,** обозначает полное игнорирование пострадавшим противоположных (часто левых) частей внешнего пространства и стороны тела, несмотря на интактную способность сенсорной обработки (**рис. 12.8**). Игнорирование может быть после повреждений (обычно кровоизлияний) правой нижней височно-теменной области. Пациент больше не может сосредоточить свое внимание на контралатеральной стороне (часто на левой половине пространства восприятия) (разд. 9.4 и 18.11), потому что здоровая (часто левая) теменная область доминирует над поврежденной (часто правой).
- **Агнозии («душевная слепота»)**, как правило, возникают, если области в окружении сенсорных проекционных полей выпадают. **Тактильная** или **зрительная агнозия** означает невозможность определения значения воспринимаемого объекта (например, функция ключа узнается только тогда, когда он издает шум). **Прозопагнозией** называют состояние, при котором возможно неузнавание лиц. Эта функция, однако, прежде всего, контролируется **веретеновидной извилиной** при переходе к нижней части височной доли (разд. 18.11).

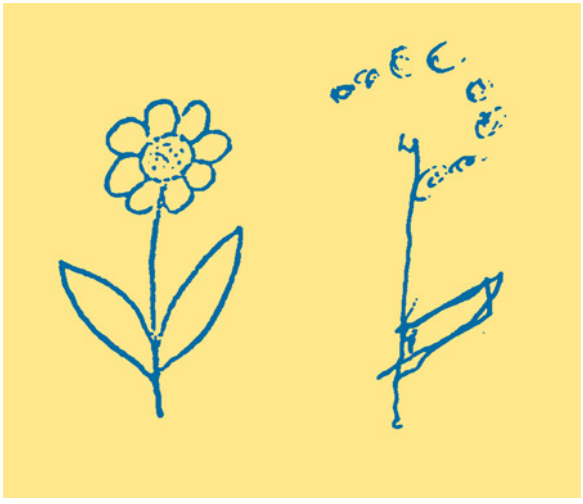


**Рис. 12.8. Унилатеральный неглект.** Рисунок цветка (образец показан *слева*), сделанный пациентом с унилатеральным неглектом (*справа*)

**Карты намерений.** Мультисенсорная интеграция в задней теменной коре сначала создает предпосылку для **разработки планов действий**. Прежде всего от целостности этих областей зависят движения в пространстве. Вклад кратковременной памяти в планирование действий также нарушается после повреждений теменной коры, как и выше описанное внимание при неглекте. Долговременные планы действий, однако, дополнительно нуждаются в обработке префронтальной корой.

**Синдром Герстманна.** При этом синдроме встречаются: право-левая дезориентация, пальцевая агнозия (неспособность понять, к какому из пальцев рук коснулись), дисграфия (нарушение способности писать, несмотря на нормальную сенсорику и моторику) и дискалькулия (трудности в изучении или понимании математики). При обоих последних повреждениях часто бывает повреждена левая нижняя теменная доля. Поскольку теменная доля прежде всего проецирует в лобные и височные ассоциативные области и связана с ними реципрокно, после крупных повреждений в ней в дальнейшем наблюдаются признаки нарушения внимания (лобная проекция), кратковременной памяти (префронтально-дорсолатеральная) и запечатления (височные связи).

### Коротко

**Области ассоциативной коры**

Области ассоциативной коры не выполняют однозначные сенсорные или моторные функции, но интегрируют взаимодействие между отдельными системами органов чувств и моторными областями (ассоциируют).

**Функции областей ассоциативной коры**

**Префронтальная область ассоциативной коры** важна для моторного планирования и контроля движений, а также для рабочей памяти. Для самоконтроля собственного поведения и нормального функционирования рабочей памяти необходима отсрочка поведенческих программ немедленно мотивированными импульсами и чувствами (задержка подкрепления). За это отвечают префронтальные области мозга.

**Теменная область ассоциативной коры** управляет сенсорной обработкой стимулов (зрительных, тактильных, акустических, вестибулярных). Теменные поля обеспечивают внимание и локализацию («Где?») сенсорных источников раздражения.

**Височная кора** в своей нижней части связана с распознаванием и анализом значений, прежде всего зрительных стимулов (при выпадении возникает агнозия), в медиальной части — с эксплицитной памятью, а в верхней — со слуховыми функциями и речью. Передний полюс и миндалина выполняют высшие эмоционально-социальные функции.

## Литература

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Gazzaniga M (ed) (2004) The new cognitive neurosciences III. MIT Press, Cambridge, MA

Gray JR, Thompson PM (2004) Neurobiology of intelligence: science and ethics. Nature Neurosci Rev 5: 471–482

Kolb B, Whishaw I (2001) An introduction to brain and behavior. Worth, New York

Heilman KM, Valenstein E (eds) (2003) Clinical neuropsychology, 4th edn. Oxford Univ Press, New York

Squire L et al. (eds) (2003) Fundamental neuroscience, 2nd edn. Academic Press, San Diego

Purves D et al. (2008) Principles of cognitive neuroscience. Sinauer, Sunderland

# III

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧУВСТВ

**ГЛАВА 13.** ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЧУВСТВ

**ГЛАВА 14.** СОМАТОСЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

**ГЛАВА 15.** НОЦИЦЕПЦИЯ И БОЛЬ

**ГЛАВА 16.** КОММУНИКАЦИЯ ЧЕЛОВЕКА: СЛУХ И РЕЧЬ

**ГЛАВА 17.** ЧУВСТВО РАВНОВЕСИЯ И ВОСПРИЯТИЕ ДВИЖЕНИЯ И ПОЛОЖЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

**ГЛАВА 18.** ЗРЕНИЕ И ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ

**ГЛАВА 19.** ВКУС И ОБОНЯНИЕ

# Глава 13

# Общая физиология чувств

*Германн О. Хандверкер, Мартин Шмельц*

## Введение

Известному физиологу Иоганнесу Мюллеру (1801–1858) однажды пришлось стать экспертом в разборе одного из странных криминальных случаев: избиения и ограбления некоего гражданина. Потерпевший очень уверенно утверждал, что данное преступление совершил его сосед. Но поскольку эпизод нападения произошел до момента включения уличного освещения, он не мог узнать того из-за темноты. По словам пострадавшего гражданина, преступник ударил его по голове так сильно, что у него посыпались «искры» из глаз. В свете этих «искр» он отчетливо узнал своего соседа.

После долгого размышления над этим странным случаем Мюллеру удалось вывести закон специфических сенсорных энергий. Согласно этому закону, каждый орган наших чувств выражает ощущения только собственной сенсорной модальности, причем независимо от того, возбуждается он адекватным раздражителем (например, глаз с помощью света, т. е. электромагнитных волн) или неадекватным раздражителем (например, ударом по голове). Эта независимость обусловлена тем, что каждая система органов чувств связана в мозге с соответствующим ей нейронным аппаратом, который в свою очередь выражает соответствующую сенсорную модальность. Таким образом, органы чувств и относящиеся к ним объекты нашей центральной нервной системы рассматриваются как единое целое.

Задача общей физиологии органов чувств как науки заключается в том, чтобы анализировать ощущения, отношения, существующие между возбуждением систем органов чувств, и описывать общие закономерности, лежащие в основе функции систем органов чувств.

## 13.1. Физиология органов чувств и психология восприятия

### *Объективная и субъективная физиология органов чувств*

! Физиология органов чувств имеет объективное и субъективное измерения; чувственные переживания узнаются посредством восприятия, которое реализуется активными функциями нашего головного мозга.

**Объективная физиология органов чувств.** Из множественных воздействий окружающей среды, которые воспринимает наш организм, лишь некоторые (далеко не все) могут влиять на наши органы чувств. В этом аспекте они называются **чувственными раздражителями**. Такие раздражители вызывают изменения потенциала рецепторов на клеточной мембране, приводящих к возбуждению афферентных рецепторных нервных волокон. Возбуждение многих афферентных волокон передается в сенсорные центры мозга и там перерабатывается. До этого мы можем наблюдать цепочку физико-химических событий, анализировать их и, таким образом, исследовать другие физиологические процессы. Область таких исследований назвали **объективной физиологией органов чувств**.

**Психология восприятия.** Физиология органов чувств, однако, связана с другим измерением, а именно с **субъективными восприятиями**. Мы ощущаем их в нас самих, или они сообщаются нам другими людьми. О существовании этих восприятий у животных мы можем сделать вывод из их поведения.

В практической медицине **субъективные ощущения пациента** привлекаются для изучения функций органов чувств, например при исследовании зрения и слуха. Ранее эту область науки называли

субъективной физиологией органов чувств, а сегодня она относится к психологии восприятия.

### *Ощущения и восприятие*

> **!** Чувственные раздражители индуцируют субъективные чувственные переживания, которые мы называем ощущениями; восприятие основывается на ощущениях, но они модифицируются с помощью опыта.

**Восприятие как созданное опытом ощущение.** Различие между ощущением и восприятием нужно объяснять на примере. Электромагнитные колебания длины волны 400 нм вызывают чувственное переживание «синего цвета». Выражение: «Я вижу синюю поверхность, на которой расположены круглые белые поверхности разной величины» — описывает зрительное ощущение. Однако мы редко так говорим. «Зрительные ощущения» являются объектом аналитических способностей. Обычно наше сознание непосредственно предпринимает попытки уточнить увиденное, мы упорядочиваем его на познанное и выученное. Проиллюстрированному ощущению соответствует, например, восприятие «Я вижу голубое небо с облаками». **Восприятие всегда сформировано опытом.** Поэтому метеоролог видит слоисто-кучевые облака, иллюстратор детских книжек, напротив, перистые облака. На восприятие влияют различные психические факторы, например душевное состояние.

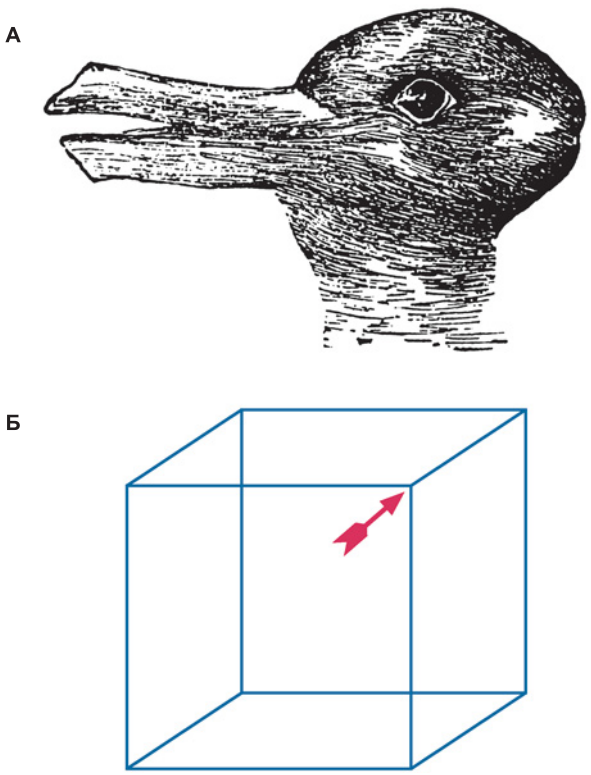



**Рис. 13.1. Картинки-головоломки. А.** «Уткозаяц», картинка-загадка Ястроу в статье Ф. Аттнива (1971). **Б.** Куб Неккера, геометрически более простая картинка-головоломка, на которой можно четко продемонстрировать изменение восприятия. Отмеченный стрелкой угол куба можно воспринимать как правый верхний угол обращенной к наблюдателю стороны или как правый верхний угол задней поверхности кубика

**Восприятие загадочных картинок.** На рис. 13.1 представлены две **загадочные картинки**. Они иллюстрируют то, что визуальное восприятие создает не просто фотографическое отражение окружающего мира. Так, на рис. 13.1А можно увидеть голову или зайца, или утки. При долгом рассматривании изображения одно восприятие у многих людей внезапно меняется на другое, но передающаяся глазами информация не изменяется. Практически исключено, чтобы мы могли видеть одновременно зайца или утку, хотя мы знаем, что картинка амбивалентна.

Еще точнее виден резкий переход от одного восприятия к другому на **кубе Неккера**, (рис. 13.1Б). Оба изображения показывают, что восприятие структурировано активными интегративными процессами мозга и обеспечивается ими однозначным образом.

**От раздражения к восприятию.** На рис. 13.2 представлена упрощенная схема следующих друг за другом событий в системе органов чувств. До перехода в психическое измерение ощущений и восприятия речь идет о физико-химических процессах, которые анализируются в рамках объективной физиологии органов чувств.

#### 13.1. *Агнозия*

Определенные патологические процессы в коре головного мозга могут приводить к агнозии, т. е. нарушению процесса восприятия. Так, опухоли или повреждения в затылочной доле коры головного мозга могут приводить к зрительной агнозии, которая заключается в неспособности соотносить видимые предметы с представлениями об этих предметах. У пациента, страдающего таким заболеванием, при виде, например, книги возникает чувственное переживание, но он не воспринимает ее как книгу, т. е. не понимает, что это нечто, что можно открыть и прочитать. Нормальный процесс восприятия не реализуется.

### *Проблема мозга и сознания*

> **!** Взаимосвязь нейронных процессов и субъективного восприятия трактуется по-разному в зависимости от философской точки зрения.

**Гипотезы о проблеме мозга и сознания.** Вопрос о взаимосвязи физиологических процессов и содержания сознания **называется проблемой**

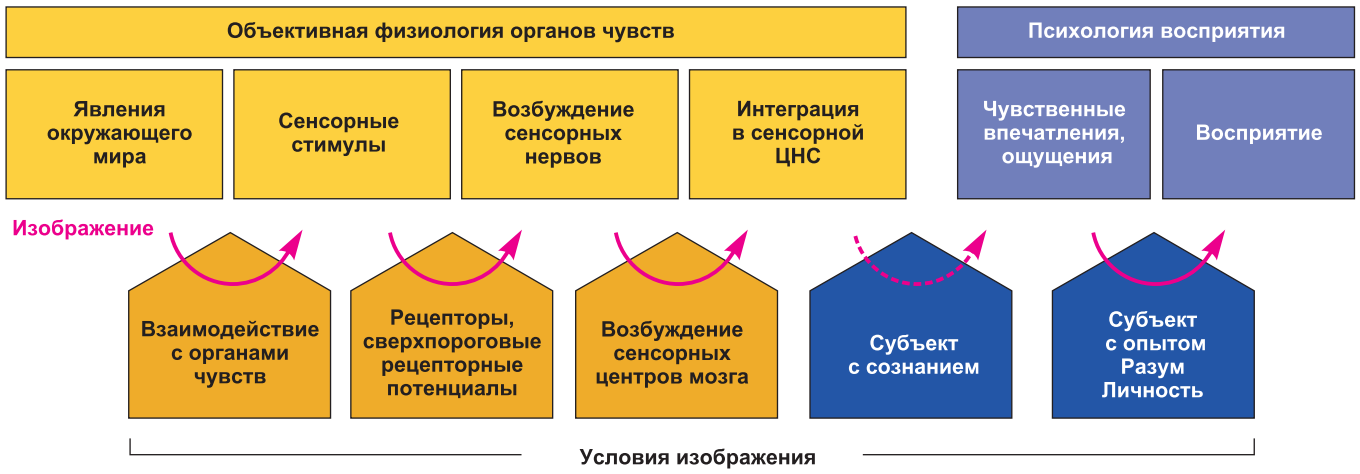



**Рис. 13.2. Схема соотношений изображения в физиологии органов чувств.** В *рамках* представлены основные феномены сенсорной физиологии, *стрелки* между ними означают «ведет к» или «вызывает». *Пунктирная стрелка* — переход от физиологических к психическим процессам

**мозга и сознания**. **Проблема мозга и формы** и более общая **проблема тела и души** являются синонимами. На протяжении столетий по этой проблеме, которая вдохновляла и вдохновляет многих физиологов органов чувств, философы предлагали различные теории:

- Согласно **монистической гипотезе**, субъективные ощущения идентичны нейронным процессам, которые следуют за чувственным раздражением. Они являются, так сказать, «другой стороной» этих процессов.
- Согласно **дуалистической гипотезе**, напротив, душевные процессы полностью отличаются от нейронных процессов, если даже они открыто влияют друг на друга. Согласно традиционному мнению, мозг служит инструментом независимой души.
- Согласно новейшим исследованиям (или **эмерджентной гипотезе**), духовные феномены являются собственными процессами, которые исходят из мозговых процессов еще неизвестным образом. Эта гипотеза обходит некоторые сложности прежних представлений, но не может объяснить по-настоящему проблему мозга и сознания.

Проблема соотношения мозга и сознания — это философская, не разрешимая научными методами проблема. До сих пор ученые-нейрофизиологи смогли коснуться лишь некоторых частей этой проблемы, например вопроса, какие процессы связаны в мозге с осознанным восприятием предмета.

**В повседневном мышлении преобладает практический дуализм.** Исключительно монистическое объяснение проблемы мозга и сознания удерживается «на плаву» с трудом. Например, если мы видим, что человек что-то воспринимает, при этом раздражается и краснеет, т. е. происходит расширение сосудов в коже лица, повышение артериального давления, то, объясняя эти физиологические процессы, мы скажем: восприятие вызвало злость. Мы предполагаем, что субъективное переживание не только обусловлено функциями мозга, но в свою очередь влияет и на физиологические процессы. Так мы обозначаем этот процесс в соответствии с дуалистической схемой мышления.

### *Проблема связи и парапсихология*

> **!** Различные аспекты чувственного раздражителя перерабатываются в различных областях коры и связываются с единым восприятием; парапсихология не является решением.

**Исследование мозга и процессы сознания.** Даже если сознание — по крайней мере, в это же время — не выводится из мыслительных процессов, то многие феномены сознания объясняются соответствующими процессами в мозге (разд. 9.4, 18.11). Активность нейронов в коре головного мозга во многих случаях вызвана определенными качествами чувственных раздражителей, например определенным цветом, элементом формы или движениями. Анализ различных аспектов чувственных раздражителей может осуществляться в различных областях мозга. Наше сознание отражает комплексную ситуацию, ощущаемую как единое целое, и о реализации которой еще неизвестно.

Расположение нейронов, которые возбуждаются различными областями мозга, быстро меняется вместе с распределением возбуждения. Поэтому можно предположить, что должен существовать механизм, который при необходимости быстро соединяет далеко расположенные друг от друга области мозга в какой-либо форме. Это требование называют **проблемой связывания**. Признак связывания должен заключаться в том, что различные нейронные группы активируются в коре головного мозга в том же ритме — около 40 Гц.

**Парапсихология и проблема мозга и сознания.** По мнению ее приверженцев, парапсихология решает проблему взаимосвязи мозга и сознания. Парапсихологи занимаются эмпирическим доказательством таких феноменов, как **чтение мыслей (телепатия)** и **ясновидение (прекогниция)**. Эти феномены были объединены под понятием **ЭСП** (экстрасенсорная перцепция, нечувственное восприятие), и, чтобы доказать их существование, были придуманы опыты.

Если бы ЭСП действительно возникала, то, конечно, была бы **мощным аргументом существования независимой от мозга души**, которая содержит нечувственную, независимую от организма информацию. Однако парапсихологические исследования до сих пор не предоставили ни одного убедительного доказательства существования феноменов ЭСП. О сомнительности существования парапсихологических феноменов прежде всего могут свидетельствовать следующие факты:

- **Феномены ЭСП.** Часто описываются такие феномены ЭСП, которые возникли при плохо контролируемых условиях и не могут быть воспроизведены. Примером служат многочисленные рассказы о людях, которые непосредственно «экстрасенсорно» узнавали о смерти находящегося поблизости человека, про которую знать ничего не могли. Бессмысленно говорить о статистических вероятностях для таких пересказанных событий. Событие тем не менее произошло. Возможно, такие **предположительно экстрасенсорные восприятия** встречаются намного чаще в отношении людей, которым что-то угрожает и о которых впоследствии выясняется, что они еще живы.
- **Парапсихология предлагает интригующую историю иллюзий**, жертвами которых пали, казалось бы, критически настроенные ученые. «Одаренные ЭСП» любят отклоняться от строгого экспериментального контроля, указывая, что их «сверхчувствительные» силы при этом снижаются. Эксперименты в этой области требуют очень точного контроля, криминалистического чутья и хороших знаний техники профессиональных фокусников, чего часто недостает ученым.

### Коротко

**Физиология органов чувств**

Физиология органов чувств имеет объективное и субъективное измерения. **Объективная физиология** описывает цепь физико-химических событий, которые происходят от приема чувственных раздражителей до переработки в сенсорных центрах мозга. Воспринятые чувственные раздражители индуцируют чувственные впечатления, которые мы называем ощущениями; **восприятия** основываются на этих ощущениях, но формируются и модифицируются опытом.

**Сознание**

Осуществление процессов сознания через нейронные процессы объясняется по-разному в зависимости от философской точки зрения, и потому остается одной из важнейших целей исследования мозга. Еще не до конца разрешенной проблемой возникновения восприятия из физиологических процессов мозга является вопрос, как объединяется активность различных групп нейронов, которые определяют чувственное впечатление. Этот открытый вопрос называют **проблемой связывания**.

## 13.2. Модальности чувств и отбор органов чувств для адекватных форм раздражения

### *Сенсорные модальности и их качества*

**!** Переданные органом чувств ощущения называются сенсорной модальностью, которая может существовать в различных качествах.

**Закон специфических энергий чувств.** Сформулированный Иоганнесом Мюллером закон гласит, что сенсорная модальность определяется не раздражителем, а раздражаемым органом чувств. Комплексы наших ощущений, такие как зрение, слух, обоняние и вкус, называются чувствами. В составе чувства есть различные **качества**. Так, красный цвет является качеством чувства зрения. Закон специфических энергий чувств был проиллюстрирован мысленным (неосуществимым на практике) экспериментом: если бы мы могли поменять зрительный и слуховой нервы местами, то мы бы слышали молнии и видели гром (см. введение в эту главу).

**Пороги качеств.** Ощущения нельзя сравнить непосредственно с помощью измерения. Иначе дело обстоит с качествами: если частота звука изменяется, то можно указать на **порог ощущения**, при преодолении которого мы слышим более высокий, качественно иной звук. Таким же образом можно изменить цвет света с помощью изменения частоты электромагнитных колебаний. В этом чувстве можно определить порог, начиная с которого виден другой цвет. Пороги при переходе от одного ощущения к другому нельзя путать с порогами интенсивности, которые описываются в разд. 13.5.

### 13.2. *Аллодиния*

При некоторых неврологических заболеваниях, а также при появлении обычного загара легкое прикосновение к коже или надевание рубашки может быть очень болезненным. Эту боль называют **аллодинией**, поскольку она обусловлена возбуждением чувствительных механорецепторов, раздражение которых в норме вызывает только ощущение касания. В данном случае механорецепторы раздражаются адекватно, но их возбуждение в центральной нервной системе из-за изменения синаптической передачи приводит к возбуждению нейронов, которые способствуют возникновению болевых ощущений.

Этот патологический феномен, с одной стороны, представляет собой некоторое отклонение от существующего закона специфических энергий чувств, а с другой стороны он доказывает, что не стимул, а возбуждающийся канал определяет модальность восприятия.

**Разделение чувств.** В классической медицине различали пять чувств: **зрение**, **слух**, **осязание** (ощупывание), **вкус** и **обоняние**. Сегодня мы знаем целый ряд других сенсорных модальностей, например чувство температуры и чувство равновесия. Всегда будет существовать вопрос интерпретации, сколькими чувствами располагает человеческий организм.

**Боль** и другие **дизестезии** (неприятные ощущения), например зуд, сложно классифицировать. Боль является сенсорной модальностью, к которой как к свойству относится зуд, тогда как **щекотка,** скорее, принадлежит к области механорецепции. **Ноцицепторы**, или рецепторы боли, имеют особое положение среди основных рецепторов, поскольку они в первую очередь передают информацию не о внешнем мире, а о повреждениях, в т. ч. угрожающих нашему организму. Боль — это обусловленная организмом сенсорная модальность. Более полное представление о физиологии боли дано в гл. 15.

**Органы чувств других позвоночных животных.** Нужно также представлять себе, что у других позвоночных животных есть органы чувств, которые у нас отсутствуют. Так, у гремучих змей есть чувствительные **инфракрасные рецепторы**, с помощью которых они ощущают тепло тела добычи, а летучие мыши определяют окружающую обстановку **рецепторами, улавливающими ультразвук** от эха посылаемых ими ультразвуковых сигналов. Некоторые рыбы располагают органами чувств для **определения электрических полей**, с помощью которых они воспринимают электрические процессы в мышцах добычи, которая прячется в песке морского дна. Человек с помощью техники создает сопоставимые искусственные органы чувств, сигналы которых переводятся в зрительные (или реже в акустические) сигналы.

## *Адекватные раздражители*

! Органы чувств обладают особенной чувствительностью к специфическим раздражителям; такие раздражители называют адекватными раздражителями.

**Адекватные и неадекватные чувственные раздражители.** В ходе эволюции во всех живых организмах образовались специализированные органы чувств, которые предназначены для оптимального реагирования на определенные физические или химические раздражители. Обычно это раздражитель, который требует **минимальной энергии**, чтобы возбудить определенный орган. Мы называем такие формы раздражения, на которые орган чувств оптимально реагирует, **адекватными раздражителями**. Например, палочки и колбочки сетчатки можно возбудить, если сильно массировать глазное яблоко пальцами. Возникнут «неадекватные» зрительным впечатления. Оптимальными и при этом адекватными раздражителями, однако, являются электромагнитные колебания с длиной волн 400–800 нм. При таком виде раздражения достаточно нескольких фотонов энергии, чтобы возбудить рецепторы сетчатки.

Поскольку рецепторы в биофизическом смысле не абсолютно специфичны, не всегда легко сделать вывод об адекватном раздражителе органа чувств из чисто формального наблюдения потребности в энергии. Так, **рецепторы холода** в слизистой оболочке носа и рта реагируют не на охлаждение, а на контакт с химическим раздражителем, а именно с **ментолом**. Возбуждение рецепторов холода с помощью химического вещества (например, при курении сигареты с ментолом) приводит к ощущению холода.

**Причины специфической чувствительности к раздражению.** Специфическая чувствительность органа чувств на адекватный раздражитель может быть обусловлена свойствами мембраны рецепторов, а также строением органа чувств в целом. Например, адекватное раздражение чувствительных клеток в вестибулярном органе и в улитке внутреннего уха обеспечивается изменениями давления в эндолимфе (разд. 16.3). Но строение улитки обеспечивает то, что такие изменения давления возникают только тогда, когда улитку достигают механические колебания частотой от 20–20000 Гц, в то время как в вестибулярном органе соответствующие потенциалы возникают при изменениях положения головы.

## *Органы чувств – рецепторы регулирования внутри нашего тела*

! Некоторые рецепторы, прежде всего, имеют функцию содействия регуляции физиологических процессов; часто они не вызывают сознательных ощущений.

Прежде всего сенсорные системы длины мышц, сухожилий, положения суставов и других параметров положения и движения нашего тела (**проприоцепторы**) и рецепторы в области внутренних органов (**энтерорецепторы** или **висцерорецепторы**) вовлечены в регуляцию. Преобладающая часть информации, поступающей к ЦНС от этих рецепторов, не достигает нашего сознания. Например, информация от **барорецепторов** из каротидного синуса, которые постоянно регистрируют артериальное давление, нами не осознается.

### Коротко

**Сенсорные модальности и качества**

Закон **специфических энергий чувств** гласит, что чувственное восприятие в своей модальности определяется активированным органом чувств. **Модальности чувств** обозначают комплексы ощущений, такие как слух, обоняние и вкус. **Качества** в составе модальности отражают свойства раздражения; красный цвет, таким образом, является качеством зрительной модальности.

**Органы чувств и адекватные раздражители**

Органы чувств развиваются в ходе эволюции, чтобы воспринимать определенные, важные для выживания раздражители из окружающего мира или от организма. Раздражитель, требующий **минимальной энергии** для возбуждения определенного органа чувств, называется адекватным раздражителем (например, свет для глаза, звук для уха и т. д.). Набор органов чувств для адекватного раздражителя, однако, не является абсолютным, возбуждение возможно и посредством неадекватного раздражителя.

**Разделение и функция**

Наряду с **пятью** классическими **чувствами** (зрением, слухом, вкусом, обонянием, осязанием) имеется множество других органов чувств (например, чувство равновесия, температуры, глубокая чувствительность, чувство боли). Многие органы чувств имеют преимущественно или исключительно задачу действовать как датчик регуляции физиологических процессов. Большинство из них не передают никаких осознанных ощущений.

## 13.3. Передача информации в рецепторы и афферентные нейроны

### *Процесс трансдукции*

**!** Рецепторы являются участками клеточной мембраны сенсорных нейронов, которые специализируются на приеме раздражителей и их «переводе» (трансдукции) в нервное возбуждение.

**Рецепторы.** В каждом органе чувств есть рецепторы, возбуждение которых вызывает сенсорный процесс. Однако понятие **рецептор** на сегодняшний день, к сожалению, больше не однозначно. Первоначально под ним понималась чувствительная клетка. Сегодня этот термин используется молекулярными биологами, которые понимают под ним комплекс молекул в клеточной мембране, специфически реагирующих с другими молекулами (например, гормонами). Психологи чувств понимают под понятием «рецептор» область мембраны чувствительной клетки или афферентного нейрона, который специализируется на том, чтобы перевести раздражители в нейронную информацию.

В области соматовисцеральной чувствительности рецепторы представлены периферическими окончаниями аксонов и дендритов афферентных нервных волокон. Такие окончания могут свободно располагаться в ткани в виде **оголенных нервных окончаний** или заложены в специальных структурах, например в **капсулах** или мышечных веретенах. В некоторых органах чувств афферентные нервные окончания, напротив, связаны со специализированными чувствительными клетками не нейронного происхождения, например в улитке уха с **волосковыми клетками**. В сетчатке, наконец, есть чувствительные клетки нейронного происхождения, **палочки** и **колбочки**, наружным частям которых также соответствует используемое здесь определение рецептора.

**Трансдукция.** Раздражение рецепторов приводит к локальным изменениям потенциала мембраны — рецепторному потенциалу. Этот процесс перевода раздражения в изменение потенциала мембраны называется трансдукцией. Поскольку **рецепторные потенциалы** в прилежащих афферентных нервных волокнах ведут к генерации потенциалов действия, их назвали также **генераторными потенциалами**.

**Локализация области рецептора.** Рецепторы можно определить как **участки мембраны клеток**, которые **образуют рецепторные потенциалы**. Они перекодируются в прилежащих афферентных нервных волокнах в потенциалы действия. Для некоторых рецепторов изменения внутриклеточного потенциала можно определить микроэлектродами при раздражении. На **рис. 13.3** представлены примеры рецепторов. В ноцицепторе (А) и окончании Пачини (Б) рецепторный потенциал генерирует-

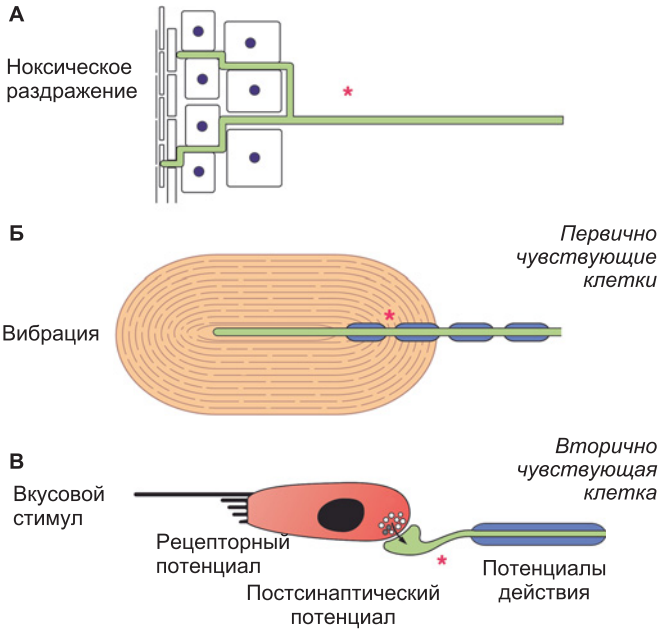



**Рис. 13.3. Различные типы рецепторов. А**. Свободные нервные окончания ноцицепторов в коже, которые ветвятся и достигают всех живых слоев эпидермиса. **Б.** Тельца Пачини. **В.** Волосковые клетки во внутреннем ухе. Рецепторный потенциал в случае первично чувствующих рецепторов (**А**, **Б**) возникает в нервных окончаниях, в отличие от вторично чувствующих клеток (**В**), которые имеют ненейронную природу и формируют рецепторный потенциал. Звездочки отмечают место, в котором предположительно происходит трансформация генераторного потенциала в потенциалы действия

ся окончаниями афферентных нервных волокон. На рис. 13.3В представлено вкусовое волокно. Здесь рецепторный потенциал возникает не в нейронной клетке (вторично чувствующая клетка). В последнем случае афферентный аксон возбуждается через синаптический механизм.

### *Кодирование интенсивности раздражения*

**!** Рецепторные потенциалы являются градуальными местными ответами, т. е. отражают величину раздражения с помощью своей амплитуды.

**Порог и область работы рецепторов.** Как правило, адекватный раздражитель, с одной стороны, должен достигать минимального размера, чтобы превысить порог возбуждения. С другой стороны, экстремально сильные раздражители часто не приводят к увеличению рецепторного потенциала. Каждый рецептор, таким образом, имеет область **чувствительности**, или **работы**.

**Изменение потенциала мембраны при рецепторных потенциалах.** Для большинства рецепторов их потенциалы являются **деполяризующими**. У **фоторецепторов** в сетчатке, палочках и колбочках, поток ионов идет преимущественно в темноте. Появившиеся фотоны изменяют конфигурацию фоточувствительной молекулы в наружных сегментах рецепторов, что вызывает появление «вторичного мессенджера», который и приводит к снижению проводимости натриевых каналов. Здесь генерируется **гиперполяризующий** рецепторный потенциал.

**Чувствительность процесса трансдукции.** Раздражение не служит непосредственным источником энергии рецепторного потенциала. Он управляет — как уже отмечалось — только потоками ионов с помощью мембраны. В некоторых случаях процесс трансдукции может быть таким чувствительным, что достигается теоретический предел. Так, волосковые клетки улитки способны возбуждаться уже при перемещениях на расстояния не больше, чем диаметр атома водорода. Уже одного кванта света достаточно, чтобы вызвать мембранный ток в отдельных палочках сетчатки такой силы, что возникающий генераторный потенциал заметно повлияет на активность последующих ганглиозных клеток сетчатки. В этих случаях с трансдукцией связан значительный процесс усиления.

### *Процесс трансформации*

**!** Рецепторные потенциалы перекодируются в афферентных нейронах в серии потенциалов действия; этот процесс называют трансформацией; величина изменения рецепторного потенциала трансформируется в последовательности потенциалов действия различной частоты, которые проводятся дальше.

**Рецепторный потенциал как генераторный потенциал.** На следующем этапе сенсорного процесса возбуждения рецепторный потенциал вызывает серии потенциалов действия, поэтому он называется генераторным потенциалом. В тельцах Пачини (ТП-рецептор) эта трансформация происходит в первом перехвате Ранвье афферентного нервного волокна. Генераторный потенциал должен электротонически распространяться до этого участка возникновения потенциалов действий, т. е. так же как и синаптические потенциалы к аксонному холмику (рис. 13.7).

В некоторых рецепторных клетках, например, в волосковых клетках внутреннего уха и в фоторецепторах сетчатки, потенциалы действия вызываются в клетках, расположенных позже. В таких случаях между рецепторным потенциалом и возникновением серии потенциалов действия имеются синаптические процессы. В палочках и колбочках функцию **генераторного потенциала** выполняют постсинаптические потенциалы в ганглиозных клетках сетчатки.

**Перекодирование в потенциалы действия.** На **рис. 13.4** представлены генераторные потенциалы и вызванные ими потенциалы действия на примере мышечного веретена лягушки. В то время как в генераторном потенциале интенсивность раздражения отражается в величине деполяризации, амплитуды распространяющихся потенциалов действия подчиняются закону «все или ничего». Отражение интенсивности раздражения осуществляется посредством изменения частоты. Частота импульса афферентных нервных волокон постоянно отражает амплитуду генераторного потенциала. Схожее **перекодирование** локального потенциала, **амплитуда** которого варьирует в распространяющиеся сигналы с переменной **частотой,** снова происходит в синапсах центральной нервной системы.

### *Возникновение реакции, зависимой от скорости и пропорциональной раздражению*

**!** Многие рецепторы в процессе возникновения реакции кодируют скорость изменений раздражения, другие кодируют величину раздражения или оба параметра.

**Динамическое возникновение реакции.** Реакции афферентных волокон мышечного веретена не могут точно передать процесс стимуляции (рис. 13.4). Этот рецептор и его афферентное волокно реагируют непропорционально: если стимуляция резко усиливается, они сигнализируют о скорости изменения раздражения. Такой аспект реакции раздражения называют **динамическим**, **фазическим** или **дифференциальным ответом** (отношение производной расстояния к единице времени соответствует скорости, или $dL/dt = v$).

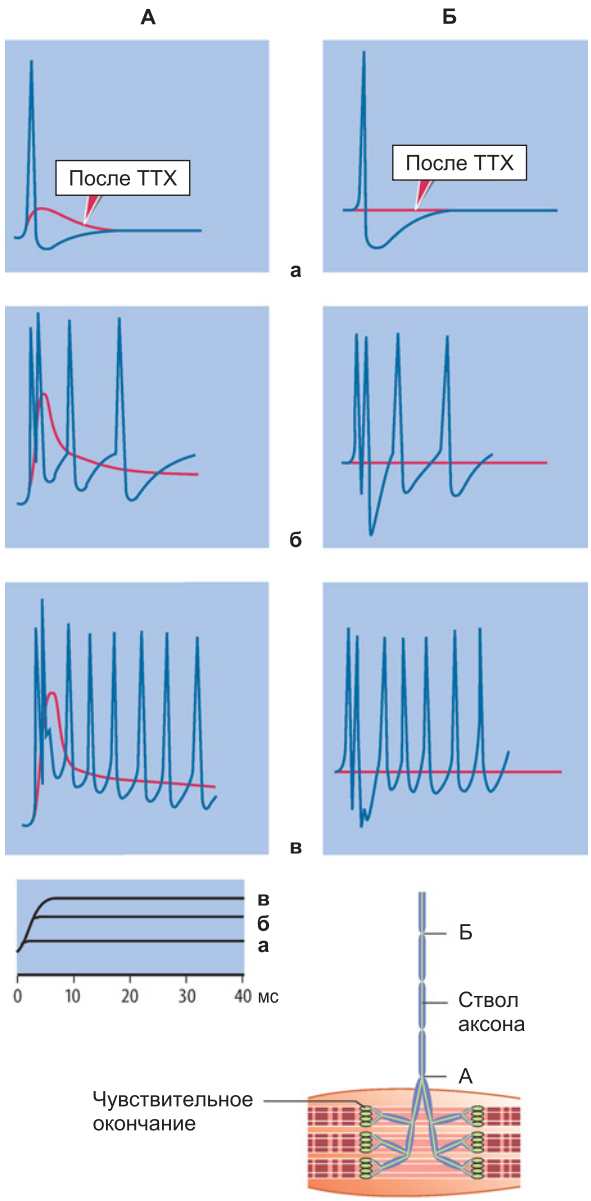



**Рис. 13.4. Генераторные потенциалы и серии потенциалов действия мышечного веретена лягушки и влияние на них тетродотоксина.** *Сверху*: отведение от ствола афферентного аксона вблизи сенсорных нервных окончаний (**А**) и его более проксимальной части (**Б**) при растяжениях мышц различной силы (**а**, **б**, **в**, временной ход стимуляции внизу изображения). *Синие линии* на рис. А показывают потенциалы действия, наложенные на рецепторные потенциалы; на рис. Б при отведении вдали от рецепторов рецепторные потенциалы больше не регистрируются. *Синие* отведения зарегистрированы в нормальных условиях, *красные* — после блокады потенциалов действия тетродотоксином (ТТХ). Скорость деполяризации и частота потенциалов действия зависят от амплитуды деполяризации рецептора. *Внизу*: схема средней области мышечного веретена лягушки с отмеченными местами отведений А и Б. (По данным: Ottoson и Shepherd в работе Loewenstien, 1971.)

**Пропорциональное возникновение реакции.** Если рецептор, наоборот, кодирует раздражение независимо от скорости, с которой оно изменяется, то говорят о **тоническом**, **статическом** или **пропорциональном** ответе. Во многих рецепторах тоническая реакция тоже медленно снижается при достаточно продолжительной одинаковой стимуляции. Снижение возбуждения в течение времени при сохраняющейся стимуляции называют **адаптацией**. Следует отличать адаптацию от **привыкания**, под которым подразумевается ограниченная реакция целого организма на продолжительное воздействие раздражителя.

**Пропорционально-дифференциальное возникновение реакции.** В сенсорных системах возникают афференты с экстремально быстрой адаптацией, например тельца Пачини, и с экстремально долгой адаптацией, например вторичные афференты мышечных волокон. Большинство афферентов, однако, имеют **пропорционально-дифференциальную характеристику**, или ПД-характеристику (рис. 13.4). Они передают в ЦНС информацию о силе раздражения (пропорциональный ответ), а также выделяют особо важные для регулярных процессов (рефлексов) стремительные изменения стимуляции с помощью повышенной частоты импульсации (дифференциальный ответ). Эта первоочередная передача информации о быстрых изменениях раздражения еще больше усиливается во многих сенсорных путях при передаче в высшие отделы ЦНС.

**Определяющие факторы возникновения реакции.** Различная скорость адаптации нейронов частично определяется строением рецепторов, частично характеристиками процесса трансформации. У тельца Пачини важной основой чрезвычайно быстрой адаптации, которая делает этот рецептор детектором ускорения, служит многослойная структура вокруг рецептора. Структура очень грубая и действует как **механический фильтр** верхних частот, защищающий сенсорное окончание, т. е. рецептор, от постоянного давления и передающий только высокочастотные вибрации.

Различная скорость адаптации, однако, обусловлена не только строением рецепторов, но и процессом трансформации. Если деполяризовать, например, первый перехват Ранвье тельца Пачини длительным импульсом тока, это вызовет только краткосрочную реакцию в виде 1–2 потенциалов действия. Если провести похожий эксперимент на первом перехвате Ранвье афферента мышечного веретена лягушки, то такая продолжительная деполяризация вызывает длительную серию потенциалов действия. Окончательное **установление скорости адаптации** афферентного нервного волокна осуществляется, таким образом, только в **проводящей мембране** при перекодировании в серию потенциалов действия.

**Коротко**

**Передача информации в рецепторах и афферентных нейронах**

Информация о раздражении дважды «переводится» при передаче в ЦНС:

- **Трансдукция**: интенсивность физических и химических раздражений переводится специальными участками клеточной мембраны, рецепторами, в изменение потенциала мембраны. Амплитуда возникшего таким образом потенциала (рецепторного потенциала) отражает силу раздражения.
- **Трансформация**: чтобы потенциал можно было передать через афферентные нейроны, он перекодируется в серию потенциалов действия. Амплитуда рецепторного потенциала при этом отражается с помощью частоты потенциалов действия. Во многих рецепторах трансформация происходит в несколько ступеней, например при включении вставочного синапса.

**Рецепторы**

Рецепторы обеспечивают различную реакцию на определенные параметры раздражения: о **динамической реакции** говорят, если рецептор непропорционально сильно реагирует на скорость изменения стимуляции. **Пропорциональную реакцию** проявляет рецептор, который кодирует раздражение независимо от скорости, с которой оно изменяется. Большинство рецепторов кодируют оба параметра; они проявляют **пропорционально-дифференциальную реакцию**.

## 13.4. Молекулярные механизмы трансдукции

### *Трансдукция химических раздражителей*

! Химические раздражители реагируют во многих случаях со специфическими рецепторами. Они могут контролировать проводимость ионных каналов (ионотропные рецепторы, например семейство ТРП-рецепторов) или влиять на серию межклеточных вторичных посредников (метаботропные рецепторы, например рецепторы, связанные с G-белком).

**Функция химических рецепторов.** С начала эволюции многоклеточных живых существ в наружной мембране клеток развились сложные молекулы, прежде всего белки, которые реагируют со специфическими внеклеточными посредниками и таким образом поддерживают **коммуникацию между клетками**. Второй тип рецепторов мембраны служит для формирования **реакции на влияние окружающей среды**. Поскольку речь идет о химических веществах, параллельно развились принципы межклеточной и внешней коммуникации клеток.

**Способ действия химических рецепторов.** В качестве примера назовем клетки слизистой оболочки обонятельной области. Рецепторы в клетках этих органов чувств находятся в ресничках, которые проходят от дендритов, простирающихся из обонятельного эпителия в носовую полость. В мембране ресничек расположены **комплексы рецепторов**, которые специфически реагируют на совершенно определенные ароматические вещества, например имеющие сложную химическую структуру. Эти очень специфические комплексы рецепторов связаны с G-белками, активирующими **аденилатциклазу**. Образованный цАМФ фосфорилирует неспецифические каналы для катионов и повышает этим проводимость $Na^+$ и $Ca^{2+}$. Появляющийся поток катионов обусловливает деполяризацию мембранного потенциала — **рецепторный потенциал**.

Тип трансдукции, при котором комплексы рецепторов активируют межклеточные сигнальные каналы, находится не только в обонятельных клетках слизистой носа, но и, к примеру, в **ноцицепторах** (**рис. 13.5**). Комплексы рецепторов, принимающие в этом участие, также относятся к метаботропным рецепторам, к которым, наряду с численно превосходящей семьей рецепторов, **связанных с G-белками**, относятся и мембранные белки **рецепторов тирозинкиназы**. Ионотропные рецепторы, напротив, образуют ионные каналы, проводимость которых регулируется изменением конформации (управляе-

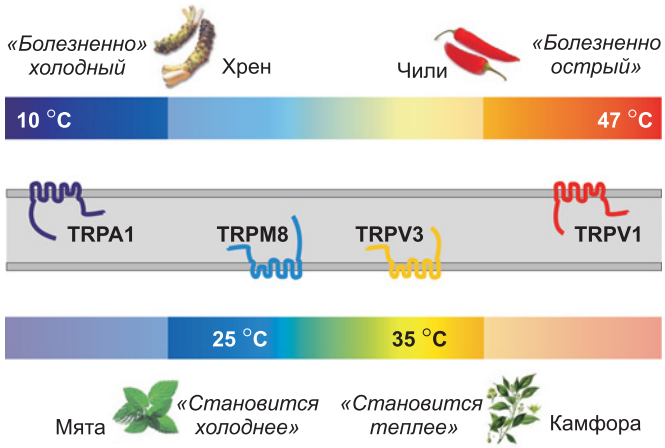



**Рис. 13.5. Рецепторные молекулы термочувствительности.** Выбранные члены семейства рецепторов TRP распределены по цвету в соответствии с диапазонами температур, в которых они активируются. Отдельные TRP-рецепторы имеют не только специфические температуры активации, но и специфические лиганды, которые могут быть получены из растений (например, ментол из мяты, капсаицин из перца). В то время как рецепторы экстремальных температур (TRPA1 и TRPV1) в основном встречаются в ноцицепторах (*вверху*), в ощущении тепла и холода предположительно бóльшую роль играют рецепторы TRPV3 и TRPM8 (*внизу*)

мые лигандами), например $H^+$, а также различной температурой (см. ниже) или потенциалом находящейся рядом мембраны (управляемые потенциалами). Примеры разных рецепторов представлены в главах об отдельных системах органов чувств. Различные комплексы рецепторов можно вначале активировать независимо друг от друга, однако на чувствительность ионотропных рецепторов, влияет активность метаботропных рецепторов, контролируемая межклеточными сигнальными последовательностями (**рис. 13.6**).

### *Трансдукция термических раздражителей*

**!** Молекулярный механизм терморецепторов основан на комплексах каналов, конфигурация и проводимость которых изменяются вместе с температурой таким образом, что возникает рецепторный потенциал. Для трансдукции раздражителей в виде тепла и холода особенно важны комплексы каналов семейства TRP-рецепторов.

**Молекулярная структура терморецепторов.** В терморецепторах тоже происходит трансдукция комплексов рецепторов. Рецепторы семьи транзиентного рецепторного потенциала (*transient receptor potential*, TRP-рецепторы) работают в относительно физиологической области температуры, равной примерно 10–55 °C. Существует шесть различных молекул рецепторов. Болезненные холодовые раздражители (примерно 10 °C) активируют TRPA1, болезненные раздражители жары — TRPV1 (рис. 13.5 и 13.6). При легком потеплении кожи активируется TRPV3 (и TRPV4), при легком охлаждении — TRPM8. TRP-рецепторы могут также специфически возбуждаться молекулами растительного происхождения, причем интересным образом это ощущение, вызванное химическим путем, отражается температурным ощущением (чили «жгущий», ментол «охлаждающий», камфора «теплая»).

**Функции и область функционирования терморецепторов.** Описанные TRP-каналы экспрессированы в рецепторных окончаниях нервных волокон человеческой кожи, которые отвечают не только за определение охлаждения (холодовые рецепторы) и нагревания (тепловые рецепторы), но и за болевое воздействие тепла и холода (ноцицепторы) (рис. 13.5). Этот совместный порядок (например, ноцицепторы TRPV1), однако не исключителен: ноцицептивные нервные окончания экспрессируют множество молекул рецепторов, причем некоторые ноцицепторы TRPV1 не экспрессируют или же находятся во взаимодействии с TRPV3. Рецепторы TRPV1, наоборот, есть в нейронах, которые не имеют ничего общего с ноцицепторами. Функция сенсорных нервных волокон, таким образом, не определяется только

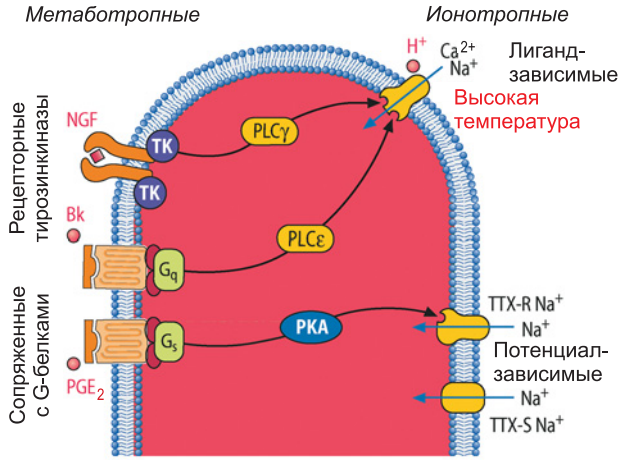



**Рис. 13.6. Взаимодействие различных рецепторных молекул в чувствительных нервных окончаниях.** Мембранные рецепторные молекулы в ноцицептивном нервном окончании изображены следующим образом: с левой стороны метаботропные рецепторы (связанные с G-белками и рецепторные тирозинкиназы), воздействующие при активации на внутриклеточные сигнальные каскады; с правой стороны — ионотропные рецепторы, которые формируют ионные каналы и напрямую модулируют мембранный потенциал. За возникновение рецепторного потенциала (*вверху*, *желтые*) и проведение потенциалов действия (*внизу*, *зеленые*) непосредственно несут ответственность ионотропные рецепторы, однако их чувствительность может быть изменена метаботропными рецепторами. NGF — фактор роста нервов; Bk — брадикинин; $PGE_2$ — простагландин $E_2$; TTX-R — устойчивы к тетродотоксину; TTX-S — чувствительны к тетродотоксину; PLC — фосфолипаза C; PKA — протеинкиназа A; ТК — тирозинкиназа

экспрессией специфических молекул рецепторов, а выявляется во взаимодействии различных рецепторов в сенсорных окончаниях и связей афферентных нейронов в центральной нервной системе.

### *Трансдукция механических раздражителей*

**!** Функция механорецепторов тоже зависит от молекул рецепторов в мембранах рецепторных клеток, которые связаны с каналами мембраны.

**Функция механорецепторов.** Хорошо изученным примером механорецептора является тельце Пачини (ТП-рецептор). Этот рецептор состоит из **свободного** окончания **миелинизированного** нервного волокна, которое окружено многослойной капсулой. Сенсорная функция ТПР описывается в следующей главе. Здесь только стоит упомянуть, что речь идет о **рецепторе осязания и вибрации**. Рецепторные потенциалы в этом образовании, которое окружает нервное окончание и образует орган чувств, сами возникают в нервном окончании

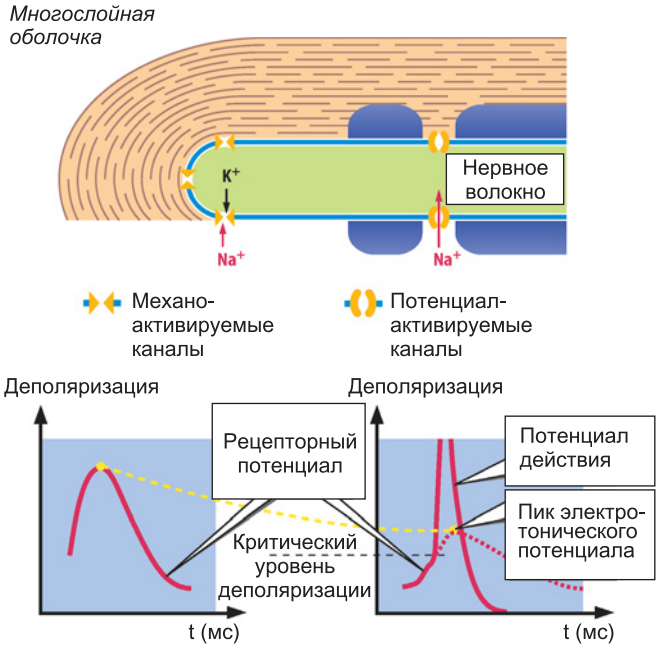



**Рис. 13.7. Трансдукция и трансформация в тельцах Пачини.** В верхней части рисунка схематично показан участок тельца Пачини. Внизу показаны рецепторный потенциал и потенциал действия, вызванный этим рецепторным потенциалом

(рис. 13.7). Если избавиться от многослойной структуры, окончания аксонов продолжают возбуждаться механическими раздражителями. Более проксимально там, где возникают и распространяются потенциалы действия (см. ниже), мембрана аксона, наоборот, становится нечувствительной к механическим воздействиям.

**Принцип действия механорецепторов.** Молекулярная структура каналов механического растяжения (*stretch activated channel*) в первичных чувствительных нейронах (афферентах) изучена еще не полностью. **Потенциал инверсии** для рецепторного потенциала тельца Пачини находится в пределах 0 мВ. Это указывает на то, что изменение проницаемости, которое было вызвано механическим раздражителем, обусловлено не только ионами натрия (уравнение Нернста). Если исследовать тельца Пачини *in vitro* и удалить из раствора весь натрий, то рецепторный потенциал сократится на треть, но полностью не исчезнет.

Каналы, изменение проницаемости которых вызывает рецепторный потенциал тельца Пачини, являются **неселективными катионными каналами**. В противоположность натриевым каналам на перехватах Ранвье ствола аксона, ответственным за образование потенциала действия, эти каналы совсем нечувствительны к тетродотоксину (ТТК). С помощью ТТК в афферентном нервном волокне тельца Пачини можно вызвать распространяющиеся дальше потенциалы действия, в то время как рецепторный потенциал остается без изменения (рис. 13.4).

**Коротко**

**Молекулярные механизмы трансдукции**

Различают трансдукцию химических, термических и механических раздражителей. **Химические раздражители** во многих случаях реагируют с помощью специфических рецепторов, которые преимущественно связаны с G-белком; или встречаются ионотропные, связанные с тирозикиназой, рецепторы. При трансдукции **термических раздражителей** происходит изменение конфигурации рецепторов из семьи TRP, при этом изменяется их проводимость, возникает рецепторный потенциал. **Механические раздражители** также осуществляют изменение проводимости молекулярных комплексов рецепторов.

В большинстве рецепторов каналы мембраны, отвечающие за рецепторный потенциал, относятся к неселективным катионным каналам; они не идентичны потенциалзависимым цитоплазматическим каналам, которые ответственны за потенциал действия (рис. 13.7).

## 13.5. Переработка информации в нейронной сети

### *Периферические (первичные) и центральные (вторичные) рецептивные поля*

! Все рецепторы нервного волокна образуют свое первичное рецептивное поле; разветвление афферентных нервных волокон в ткани выражено по-разному, таким образом, они по-разному образуют крупные рецептивные поля.

**Первичные рецептивные поля.** Афферентные нервные волокна разветвляются в области иннервации (в области периферической нервной системы) в основном на несколько ветвей, которые оканчиваются на рецепторах; все рецепторы одного нервного волокна образуют первичное рецептивное поле. Механорецептор в коже возбуждается прежде всего раздражителями, которые действуют непосредственно на него. Афферентное нервное волокно этого рецептора, однако, разветвляется на конце ветви. Ствол афферентного аксона в таких случаях может разветвляться в различных участках кожи (рис. 13.8).

Если рецепторы афферентного аксона расположены близко друг к другу, то выявляется взаимозависимое рецептивное поле, если они располагаются далеко, то выявляется рецептивное поле, которое состоит из нескольких независимых чувствительных участков кожи. Чтобы отличать от рецептивных полей центральных нейронов, у **первичных** чувствительных нейронов рецептивные поля принято называть **первичными рецептивными полями**.

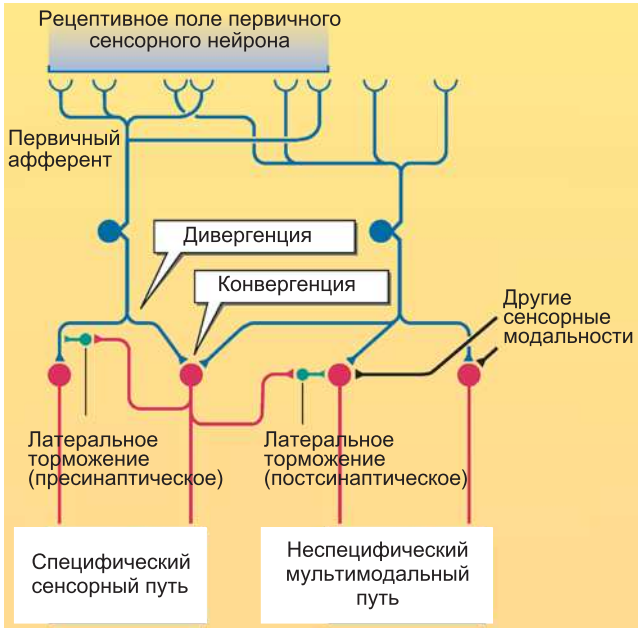



**Рис. 13.8. Схематичное изображение сенсорной системы**

**Вторичные рецептивные поля и функциональное приспособление.** Количество ветвей первичных афферентных аксонов и их более или менее широкое распространение в иннервированной ткани определяют форму и величину **периферических рецептивных полей**. В последующих нейронах в центральной нервной системе **размер рецептивных полей** определяется **конвергенцией** (соединением) различных афферентных нейронов. Многие первичные афферентные нервные волокна конвергируют по-разному и имеют синаптические контакты с отдельными центральными сенсорными нейронами. Таким образом, рецептивные поля этих центральных нейронов (**центральные рецептивные поля**) могут быть больше, чем первичные поля афферентных нервных волокон (например, правый нейрон специфического сенсорного пути; рис. 13.8).

**Величина** периферических и центральных рецептивных полей согласована с их функцией. Маленькие поля обусловливают лучшую чувствительность. Рецептивные поля **механорецепторов** кожи, расположенных на кончиках пальцев, важнейшего осязательного органа, обычно меньше, чем поля механорецепторов, расположенных в коже под мышкой или даже на туловище. В чувствительных нейронах высшего порядка это различие увеличивается: в **соматосенсорном проекционном поле коры** нейроны «подушечек пальцев» имеют намного меньшие по размеру рецептивные поля, чем нейроны «туловища». Сказанное относится и к сетчатке. Рецептивные поля ганглиозных клеток, которые связаны с **рецепторами центральной ямки** глаза, меньше, чем те, которые иннервируются рецепторами периферии сетчатки.

## *Сенсорные пути как нейронные сети*

**!** Пути органов чувств являются не просто пучками аксонов, которые проводят информацию линейно к центральным нейронам; проекционные нейроны этих путей связаны друг с другом синапсами, поэтому возникает структура, имеющая форму сети.

**Общая структура сенсорных путей. Первичные** афферентные нервные волокна оканчиваются во **вторичных** сенсорных нейронах после вхождения в спинной мозг или в ствол головного мозга (рис. 13.8 и 13.9). Их аксоны собираются в **сенсорные пути**, которые оканчиваются в ядрах высших областей. При формировании системы органов чувств несколько сенсорных центров последовательно включаются друг за другом. Последним элементом почти у всех органов чувств являются нейроны в **проекционном поле коры головного мозга**. Во многих системах органов чувств им подчинены нейроны в **таламическом проекционном ядре**. В соматовисцеральной сенсорной системе им подчинена **сенсорная основная область** в спинном мозге или стволе головного мозга, на нейронах которого заканчиваются афферентные нервные волокна, идущие от периферии.

Таким образом, сенсорный путь состоит из **цепочки центральных нейронов**, которые возбуждаются импульсами определенных рецепторов и связаны между собой синапсами. Вся совокупность нейронов в пределах такого сенсорного пути и тормозные системы, связанные с ними, образуют вместе сенсорную **систему**.

**Дивергенция и конвергенция сенсорных путей.** На рис. 13.8 схематично представлены некоторые характерные черты сенсорной системы. Первичные афферентные нейроны обычно разветвляются на конечные ветви в органе, каждая из которых подходит к своему рецептору и, таким образом, создают первичное рецептивное поле. Однако при разветвлении на проксимальных окончаниях они образуют синаптические контакты с различными вторичными нейронами. Такое разветвление называется **дивергенцией**. Между тем с каждым вторичным сенсорным нейроном образуют синаптические контакты несколько первичных афферентов. Это называется конвергенцией. В высших сенсорных центрах происходит такое же ветвление.

**Избыточность сенсорных путей.** Сенсорный путь, с одной стороны, можно понимать как цепочку включенных друг за другом нейронов (последовательно расположенных друг за другом). С другой стороны, информация органа чувств одновременно передается за счет конвергенции и дивергенции через многие параллельные каналы. Параллельная передача в нейронной сети приводит к **избыточности**. Она, вероятно, служит важнейшим условием высокой «надежности в работе» сенсорных систем. Выпадение

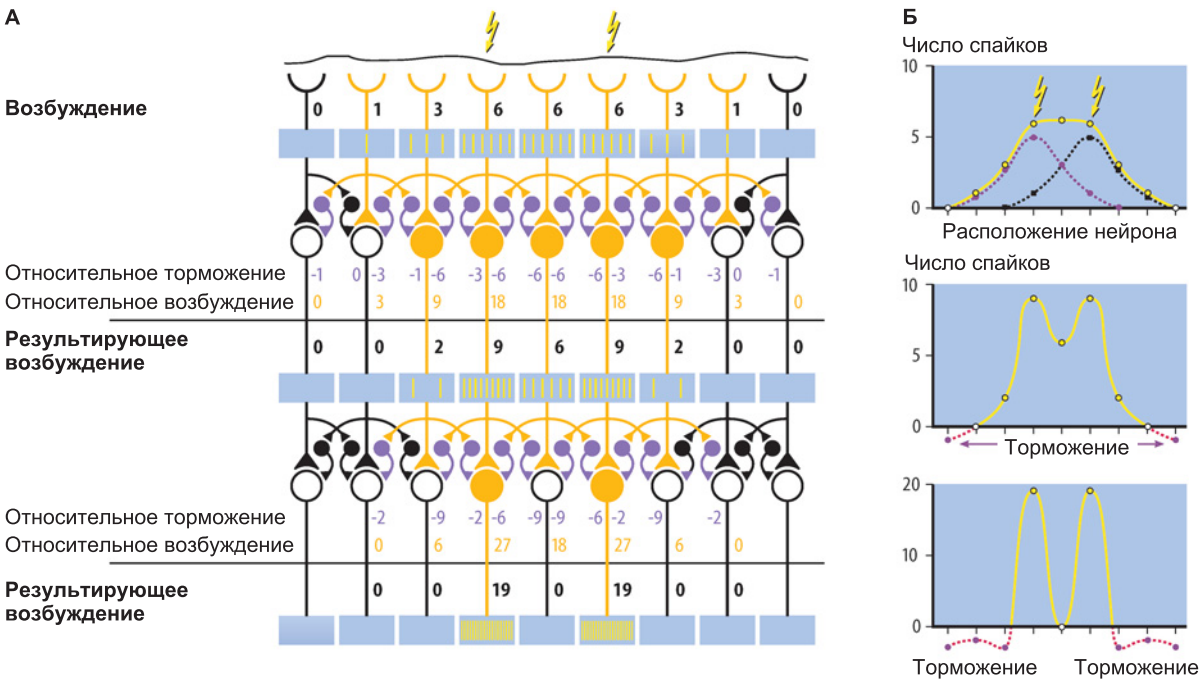



**Рис. 13.9. Латеральное торможение на модели простой нейронной сети. А.** Две *стрелки* вверху рисунка обозначают два близко расположенных стимула, под ними изображена матрица сети. Числа и *голубые рамки* с потенциалами действия *желтого* цвета обозначают соотношение возбуждения, при этом предполагается, что на каждой ступени возбуждение усиливается в три раза, тогда как торможение действует с простым усилением. Результирующее возбуждение сети образуется при вычитании показателей торможения из показателей возбуждения. **Б.** Представление чистого возбуждения на различных уровнях сети

отдельных нейронов из-за болезни или старения касается функции сенсорных систем, только если повреждение затронуло большое количество нейронов.

### *Тормозные синапсы в нейронной сети*

**!** Сеть в сенсорных путях охватывает не только возбуждающие синаптические контакты; торможение так же важно для переработки информации, как и возбуждение.

Различные формы **торможения** встречаются в сенсорных системах закономерно. В следующем разделе описывается функция **торможения для выделения информации**. Однако оно служит и другим целям:

- **Ограничение возбуждения в нейронной сети.** Торможение требуется, чтобы препятствовать неконтролируемому распространению возбуждения по нейронной сети. Выключение одного из типов тормозящих синапсов стрихнином приводит к разрыву упорядоченного процесса передачи информации в ЦНС, в результате — к судорогам и смерти (см. 13.3).
- **Регуляция усиления.** Часто высшие сенсорные нейроны отдают коллатеральные ветви, которые иннервируют вставочные нейроны, тормозящие нижележащие сенсорные нейроны этого же пути. Такое **торможение по принципу обратной связи** служит для получения усиления в данном сенсорном пути. Вероятно, этой цели служит и **деполяризация первичных афферентов** (ДПА) в соматосенсорной системе.
- **Функциональная адаптация.** Высшие мозговые центры могут влиять на передачу информации в системах органов чувств посредством нисходящих тормозных путей (**нисходящее торможение**). Эти тормозящие механизмы служат в том числе фильтрации сенсорной информации при фокусировке внимания. Другой важной функцией нисходящего торможения является адаптация получения сенсорной информации к моторике, например в глазном яблоке приспособление процесса зрения к моторной активности глазных мышц приводит к фильтрации зрительных сигналов во время саккад.
- **Образование контраста.** Рецептивные поля центральных сенсорных нейронов являются зачастую комплексными, т. е. эти нейроны возбуждаются под действием одной группы рецепторов, в то время как другие рецепторы их тормозят.

### 13.3. *Отравление стрихнином*

Этот чрезвычайно ядовитый токсин применялся раньше в качестве крысиного яда. Иногда при этом происходило и отравление человека. Стрихнин — высокоаффинный лиганд глицинового рецептора,

поэтому действует как конкурентный антагонист ингибиторного комплекса канал–рецептор. Последствием выключения этих важнейших для моторной системы тормозных синапсов являются генерализованные судороги, которые могут быстро привести к смерти из-за прерывания координированного дыхания. Примечательно, что вызывать мышечные судороги могут и очень небольшие по силе зрительные, слуховые или тактильные стимулы, что демонстрирует экстремальную гипервозбудимость сенсорных каналов и рефлекторных путей в результате снятия торможения, опосредуемого глицином.

### *Тормозящие рецептивные поля*

**!** Возбуждающие рецептивные поля центральных нейронов часто окружены тормозящими рецептивными полями, которые служат усилению контраста.

**Латеральное торможение.** Многие нейроны в зрительной и соматосенсорной системах возбуждаются, например, центром рецептивного поля и, напротив, тормозятся большими или меньшими по размеру и более или менее упорядоченными окружающими клетками. Тормозящие рецептивные поля возникают потому, что первичные чувствительные нейроны связаны со вставочными нейронами, которые образуют тормозящие синапсы на лежащих рядом центральных сенсорных нейронах. Поскольку торможение исходит от нейронов того же сенсорного пути, расположенных «в стороне», мы говорим о латеральном торможении.

**Усиление контраста.** Сложные рецептивные поля центральных сенсорных нейронов служат для того, чтобы выделить определенные черты сенсорной информации (выделение признаков). Важной функцией является усиление контраста. В конечном счете усиление контраста приводит, например, к тому, что глаза поставляют нам меньше информации об абсолютном уровне яркости, зато больше точных данных о **различиях в уровнях яркости** в изображении, т. е. о **границах отдельных элементов** изображения.

Контраст усиливается посредством латерального торможения. Далее описывается простая расчетная модель, которая должна объяснять эффективность латерального торможения при усилении контраста (рис. 13.9).

**Назначение модели.** Условно считаем, что на рецепторах этой системы очень близко друг к другу одновременно появляются два точечных раздражителя. Результирующее возбуждение рецепторов накладывается друг на друга, и оба раздражителя не могут восприниматься по отдельности. С помощью параметров латерального возбуждения, допущенных в модели, можно достичь полного разделения обоих раздражителей, которые действуют одновременно, с помощью двух этапов синаптической передачи.

**Описание модели.** Чтобы стимулировать латеральное торможение, афференты (рис. 13.9) подключаются таким образом, что каждый из них возбуждает через коллатеральные ветви аксонов вставочные нейроны (черные или синие клеточные тела на рисунке), которые тормозят соседние вторичные сенсорные нейроны (белые или желтые клеточные тела на рисунке). Степень **торможения,** естественно, зависит от силы возбуждения вставочных нейронов, а степень возбуждения вставочных нейронов зависит от тех или иных первичных афферентов. В модели предполагается, что при каждой синаптической передаче между первичными афферентами и их вторичными нейронами осуществляется синаптическое усиление с коэффициентом 3, торможение через вставочные нейроны (возбуждающий или тормозящий синапсы, расположенные последовательно) должно иметь **общее синаптическое усиление** с коэффициентом 1. Тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП) вычитаются из возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП). На следующем этапе синаптической передачи этот процесс повторяется с теми же коэффициентами передачи.

На рис. 13.9 в виде численных значений представлены **полученные в модели серии возбуждения и торможения**, которые в зависимости от полученного возбуждения можно интерпретировать, например, как число потенциалов действия. В синей рамке показаны соответствующие исходящие импульсы отдельных аксонов. Изменения, которые возникают в этой матрице от этапа к этапу, можно легко вычислить на основе изложенных предположений.

**Функции выделения признаков в нейронной сети.** Представленное здесь усиление контраста не единственный способ выделения информации в высших сенсорных нейронах. В проекционных и ассоциативных областях коры из сенсорного возбуждения отдельные нейроны выделяют, как правило, более сложную информацию. Так, в соматосенсорной системе есть нейроны, которые кодируют скорость и направление раздражителя, движущегося по коже. В зрительной коре находятся простые и сложные клетки, которые отображают определенные геометрические и двигательные параметры зрительных раздражителей.

Подробная организация тех или иных сенсорных проекционных областей коры головного мозга освещается в главах, посвященных соответствующим системам органов чувств. В целом считается, что наши центральные сенсорные системы, прежде всего кортикальные, проводят анализ поступающей информации и производят **выделение** или **абстрагирование** сенсорной информации для сознательного процесса восприятия.

### *Мультимодальные области головного мозга*

**!** Все системы органов чувств тоже имеют связь с «неспецифическими» мультимодальными системами, которые обеспечивают в том числе контроль внимания.

Неспецифические нейронные группы с сенсорным входом обычно получают информацию

от многих систем органов чувств, т. е. они **мультимодальны**. Важная неспецифическая система охватывает область ретикулярных ядер в стволе головного мозга и таламус. Вероятно, специфические (унимодальные) сенсорные пути передают точную информацию посредством стимулов от рецепторов (они сообщают, что происходит), в то время как неспецифические, мультимодальные, отвечают за сенсорную интеграцию и за изменение поведения, которое требуют эти раздражители (они сообщают, как важно то, что происходит). Часто такое приспособление заключается в активизации и изменении направленности внимания. По всей видимости, это важная функция восходящей активирующей ретикулярной системы (ВАРС).

**Коротко**

**Нейронная сеть**

В центральной нервной системе компоненты систем органов чувств представлены цепочками конвергентно и дивергентно связанных нейронов, расположенных последовательно; они организованы в виде нейронной сети. Цепочки принимают информацию первичных афферентных волокон, идущих от рецепторов, которые далее переключаются на вторичные, третичные и т. д. нейроны. Последним пунктом часто является кора головного мозга. На основе этих включений возникают первичные и вторичные рецептивные поля:

- Афферентные нервные волокна разветвляются в области иннервации на несколько коллатерально расположенных ветвей, которые оканчиваются на рецепторах; все рецепторы нервного волокна образуют свое **первичное рецептивное поле**.
- Рецептивные поля центральных нейронов (**центральные или вторичные поля**) могут быть больше, чем первичные поля афферентных нервных волокон, поскольку многие первичные афферентные нервные волокна по-разному сходятся к отдельным центральным сенсорным нейронам.

**Переработка информации**

В нейронных сетях тормозные синапсы играют важную роль в ограничении возбуждения, а также при усилении и корректировке функций.

Рецептивные поля центральных сенсорных нейронов часто сложны. Они, например, могут состоять из возбуждающего центра и тормозящего окружения. Подобная структура служит для усиления контраста в форме **латерального торможения**. Это только особый случай выделения признаков в центральных нейронах. Все сенсорные системы имеют связи с неспецифическими мультимодальными популяциями нейронов, которые, например, служат для управления вниманием и состоянием бодрствования.

## 13.6. Сенсорные пороги

### *Развитие понятия порогов*

**!** Важнейшее представление в субъективной физиологии органов чувств и центральное в психологии восприятия — представление о пороге восприятия.

Хотя представление о пороге может относиться к нейронному возбуждению и восприятию, изначально оно было развито для изучения отношений между раздражителями и субъективными ощущениями. Сопоставлением интенсивности ощущений с физическими параметрами раздражителя занимается **психофизика**. Центральным в психофизике является представление сенсорного порога (порога интенсивности).

**Порог раздражения.** Наименьшая интенсивность стимула, которая при определенной установке раздражителя уже вызывает ощущение, была названа порогом раздражения (сокращенно ПР для «предела раздражения») или **абсолютным порогом**. Некоторые авторы называют абсолютным порогом только минимально возможное значение порога раздражения при оптимальных условиях стимуляции и адаптации. В других главах этого учебника представлены пороги раздражения для слуха в зависимости от частоты звука и для зрения в зависимости от времени адаптации.

**Дифференциальный порог.** Если исследовать надпороговое раздражение, то можно определить еще один порог интенсивности, порог различения, или дифференциальный предел, ДП (*jnd*, *just noticeable difference*). Как показывает английское сокращение, подразумевается величина, на которую стимул должен стать больше, чтобы он воспринимался как более сильный. Впервые Э. Х. Вебер (1834) доказал при сравнении веса (силы тяжести), что два тяжелых предмета, чтобы их можно было различить, должны отличаться по весу на большее значение, чем два легких. На **рис. 13.10** представлено отношение между исходным весом и увеличением веса, необходимого для достижения дифференциального порога. Это отношение является линейным в области средних значений стимула, т. е., для того чтобы превысить дифференциальный порог, всегда необходима одинаковая часть исходного веса.

Закон Вебера гласит, что изменение интенсивности стимуляции, которое еще можно воспринять ($\Delta\varphi$), является постоянной долей ($c$) от исходной интенсивности ($\varphi$). Это относится к различным сенсорным модальностям.

В виде формулы закон Вебера будет выглядеть так (гл. 1):

$$\Delta\varphi/\varphi = c, \qquad (1)$$

или

$$\Delta\varphi = c \cdot \varphi$$

Согласно закону, коэффициент отношения величины изменения стимула к силе стимула $\Delta\varphi/\varphi$ при различной силе стимуляции постоянен. Эту важную величину принято называть коэффициентом Вебера.

Коэффициент Вебера необходим для исследования **относительной чувствительности сенсорных систем**. Хотя посредством физических измерений невозможно сравнить чувствительность глаза к изменению интенсивности света с чувствительностью уха к изменению силы звука, но для обоих чувств можно сравнить между собой безразмерные коэффициенты Вебера. Обнаружено, что способность нашего глаза различать изменения интенсивности света намного лучше, чем способность уха различать изменения силы звука.

### 13.4. *Оценка потери слуха*

У пациентов, страдающих от глухоты, врачи-аудиологи измеряют тяжесть потери слуха в децибелах (дБ). Если, например, у пациента обнаруживают потерю слуха в 60 дБ, это значит, что звуковое давление (сила стимула) должно быть в тысячу раз больше, чем для здорового человека, чтобы оно было воспринято этим пациентом. Децибел является логарифмической шкалой звукового давления и, исходя из этого, основывается на психофизическом соотношении Фехнера. В средней области диапазона частот и громкости звука увеличение силы стимула на 1 дБ соответствует примерно одному ПР, т. е. коэффициенту Вебера. (О различных формах глухоты и их причинах см. гл. 16.2 и 16.5.)

**Границы применимости закона Вебера.** Если приближаться к абсолютному порогу, то коэффициент Вебера, как правило, не остается постоянным, а увеличивается. На рис. 13.10Б представлена зависимость коэффициента Вебера от силы стимуляции на примере громкости звука. Видно, что в этом случае закон Вебера, как он был сформулирован в гл. 1, можно применить только при раздражении, которое на 40 дБ превышает абсолютный порог, поскольку при этой силе стимуляции коэффициент Вебера остается постоянным. Похожие графики появляются при определении коэффициентов Вебера в других сенсорных модальностях. При этом, чтобы превысить порог различения в ходе стимуляции, приблизительно равной абсолютному порогу, нужно применить значительное относительное увеличение силы раздражителя.

Возможно, это связано с тем, что здесь наслаивается **восприятие слабого возбуждения от стохастических процессов**, которое называют в технике шумом. Закон Вебера (гл. 1) можно переформулировать так, чтобы он больше соответствовал экспериментально полученным данным:

$$\Delta\varphi/(\varphi + a) = c,$$

или

$$\Delta\varphi = c \cdot (\varphi + a). \qquad (2)$$

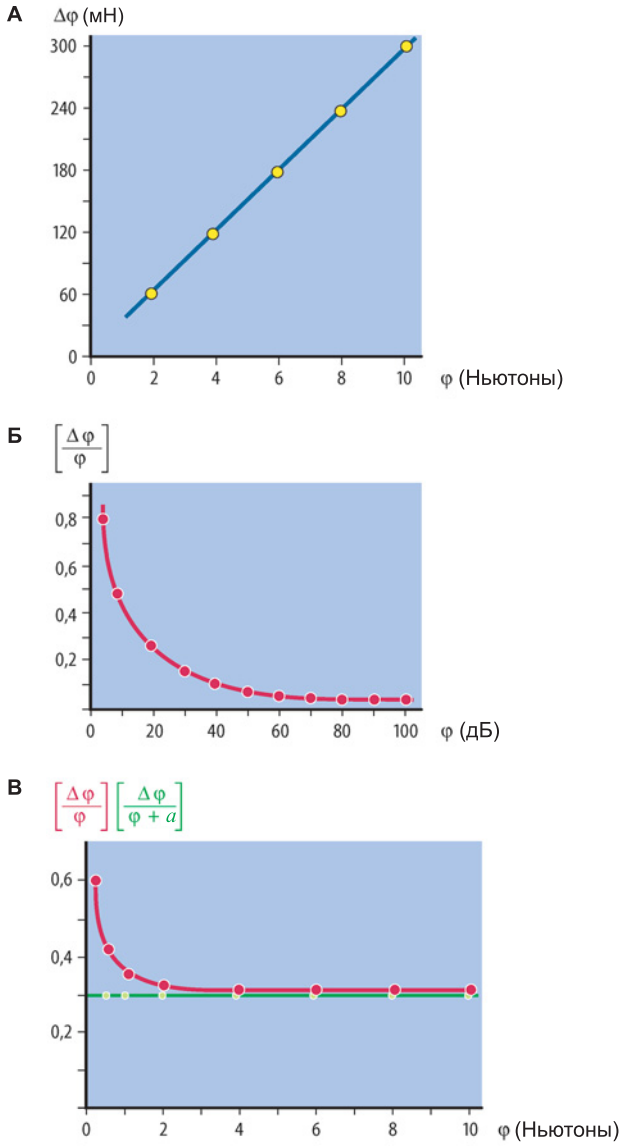



**Рис. 13.10. Коэффициент и закон Вебера. А.** Соотношение между величиной исходного стимула ($\varphi$) и увеличением его интенсивности, которое необходимо для превышения порога различения для чувства силы ($\Delta\varphi$). **Б**. Зависимость коэффициента Вебера $\Delta\varphi/\varphi$ от силы раздражения на примере звукового стимула. Только для стимулов, которые превышают абсолютный порог больше чем на 40 дБ, коэффициент Вебера является константой. **В**. Корректировка коэффициента Вебера с помощью константы *a*. Исправленный закон (см. уравнение 2) также применим к околопороговым стимулам

В этой формуле *a* является константой обычно с небольшим численным значением. При большей силе раздражения (φ) их влиянием можно пренебречь, и закон Вебера в таком случае достаточно точен в своей начальной форме (рис. 13.10В). Коэффициент поправки *a* интерпретируется как проявление величины **шума** (в значении, применяемом в технике связи) в сенсорном сигнале.

С точки зрения нейрофизиологии как «шум» можно определить **спонтанную активность**, которая имеется прежде всего в высших сенсорных нейронах, когда на орган чувств не воздействует ни один раздражитель. Спонтанную активность нужно добавить к реакции возбуждения, и потому она определяет то, насколько большим должно быть увеличение стимуляции, которая вызывает небольшой рост сигнала в ЦНС. Спонтанная активность мала по сравнению с реакцией возбуждения на сильные стимулы, однако влияет на коэффициент Вебера при небольшой силе стимуляции. Идея того, что «шум» (с точки зрения теории информации) или «спонтанная активность» (с точки зрения нейрофизиологии) влияет на разрешающую способность сенсорной системы, является основой **сенсорной теории принятия решения** (или теории обнаружения сигнала), представление которой, однако, выходит за рамки настоящего учебника.

### *Методы определения сенсорных порогов*

**!** Разработаны различные методы измерения сенсорных порогов; они могут основываться на измерении не только субъективных порогов восприятия, но и порогов поведения подопытных животных, а также порогов возбуждения нейронов.

**Статистическое изучение порогов.** Поскольку биологические системы изменчивы в своих реакциях, испытуемый, вероятно, иногда будет воспринимать слабые раздражители, а иногда пропускать их. В этом случае порог нельзя определять как интенсивность раздражения, при которой стимул никогда не воспринимается. Стимул должен предъявляться испытуемому много раз, и с помощью статистического анализа нужно оценивать «истинный», средний порог. Существует множество методик определения, которые частично можно применять для определения дифференциальных порогов.

- **Метод пределов.** В методе пределов (*method of limits*) поочередно предлагаются восходящие и нисходящие серии стимуляции, которые, к примеру, начинаются с интенсивного раздражения, легко воспринимаемого испытуемым. Затем интенсивность снижают до тех пор, пока раздражение не станет подпороговым. После этого начинают с очень слабой стимуляции, которую усиливают до достижения порога. Ключевой момент в том, что при этом получают различные значения, **средняя величина** которых и является значением порога.

**Поведенческие эксперименты на животных.** Метод пределов можно применять для определения сенсорных порогов у подопытных животных (**рис. 13.11**). У голубя был выработан условный рефлекс, состоящий в том, что, когда он увидит свет, надо ударить клювом по кнопке А, а когда свет не виден, — по кнопке В. При нажатии на кнопку А интенсивность света уменьшается,

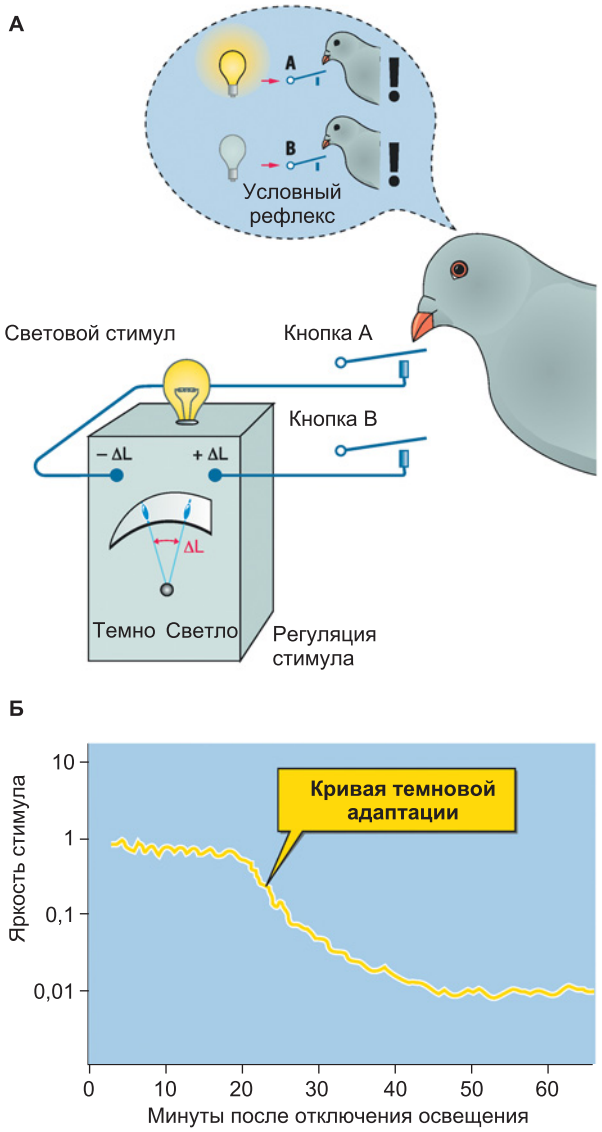



**Рис. 13.11. Определение порога в поведенческом опыте на голубе. А.** Схема проведения эксперимента: голубь нажимает кнопку А, когда видит свет, это уменьшает интенсивность следующего светового стимула. Нажатие кнопки В, если свет не виден, усиливает следующий световой стимул. **Б**. Временной ход интенсивности порогового стимула, измеряемой у голубя после выключения яркого фонового освещения. Линия показывает график темновой адаптации голубя. (По данным: Blough и Yager, 1972.)

на кнопку В — увеличивается. Таким образом, при определении зрительного порога восприятия по методу пределов возникают восходящие и нисходящие серии. Непрерывно измеряя таким образом порог при затемнении экспериментальной клетки, получаем кривую **адаптации к темноте**, похожую на ту, что имеется у человека. Этот пример очень наглядно показывает, как можно использовать методы психофизиологии в поведенческих экспериментах на животных.

**Метод постоянных стимулов.** Метод постоянных стимулов (*method of constant stimuli*) считается надежным, но более затратным по времени. **Порогом** называют **раздражение**, которое **воспринимается в половине случаев**. Испытуемому все время в случайном порядке предлагаются различные стимулы. Испытуемый указывает, воспринимает он стимул или нет. Самый слабый из избранных стимулов должен быть настолько малым, что почти никогда не будет восприниматься, а самый сильный настолько велик, что будет восприниматься во всех случаях. Далее измеряется процентное соотношение обнаруженных стимулов различной интенсивности (**рис. 13.12**). Если соединить между собой измеренную частоту восприятий для различных по интенсивности стимулов, то в большинстве случаев появляется S-образная кривая, которая называется **психометрической функцией**. **Порогом** при этом, как было указано, называют ту же самую интенсивность стимула, при которой **выявляются 50% стимулов**. На рис. 13.12 отмечена точка, определенная методом интерполяции по данной кривой, не совпадающая ни с одной величиной выбранного стимула. Часто S-образная психометрическая функция может совпадать

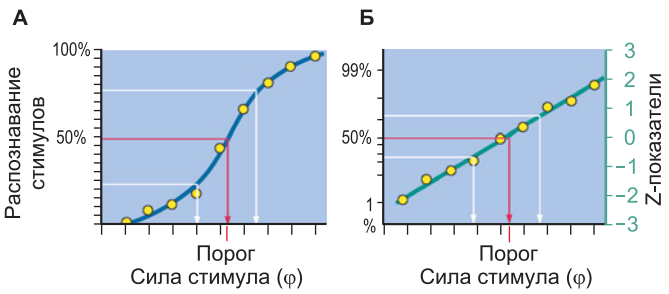



**Рис. 13.12. Психометрическая функция, получаемая при интенсивности порогового стимула с помощью метода констант.** Порог определяется как точка на графике, которая соответствует 50% обнаруженных стимулов. **А**. Изображение относительной частоты распознавания стимулов (*ордината*) в зависимости от силы стимула (*абсцисса*). **Б.** Часто сигмоидные психомоторные функции соответствуют интегралу нормального разделения. Если относительные частоты попадания преобразуют в Z-показатели (например, на вероятностной бумаге), то психометрическая функция превращается в прямую линию

по форме с кумулятивной кривой нормального распределения (интеграл распределения Гаусса). Эту функцию называют **сигмоидной**. Если нанести в таком случае полученные с помощью метода постоянных стимулов относительные частоты на ось ординат как вероятности отклонения от среднего значения (величина Z), то они выстраиваются в прямую линию (рис. 13.12Б). Тот факт, что психометрическая функция часто придерживается S-образной формы, тоже представляет теоретический интерес. Он доказывает, что **колебания восприятия** обусловлены **статистическим процессом**.

### Коротко

**Сенсорные пороги**

Понятие «порога» разработано для исследования отношений между стимуляцией и субъективным восприятием. Рассматриваются различные показатели порогов. Под **порогом раздражения**, или **абсолютным порогом**, понимают минимальную интенсивность стимуляции, которая вызывает ощущение в системе органов чувств. **Порог различения** является тем увеличением интенсивности стимуляции, которое необходимо, чтобы воспринимать ее как более сильную. Согласно **закону Вебера**, увеличение интенсивности стимуляции составляет постоянную долю от величины исходного стимула — коэффициент Вебера. При небольшой величине стимула, близкой к абсолютному порогу, этот коэффициент не постоянен, а увеличивается при приближении к порогу раздражения.

**Определение порогов**

При любом определении порогов нужно использовать большое количество стимулов и постепенно изменять их интенсивность, чтобы принять во внимание вариабельность порогов органов чувств. Среди методов важны метод пределов, в ходе которого поочередно предлагаются восходящие и нисходящие серии стимуляции, и метод постоянных стимулов, когда порогом считается та величина стимуляции, которая воспринимается при 50% всех случаев предъявления стимула.

## 13.7. Психофизические отношения

### *Психофизические отношения Фехнера*

**!** Психофизическое отношение постулирует математически определяемое соотношение между силой стимулов и интенсивностью восприятия; согласно Фехнеру при логарифмическом увеличении интенсивности стимула сила ощущений возрастает линейно.

**Психофизика.** В 1860 г. Т. Фехнер опубликовал свою книгу «Элементы психофизики», в которой

шла речь о соотношениях между интенсивностью восприятия и силой физического раздражения. Основная идея заключалась в том, что интенсивность восприятия зависит от **интенсивности возбуждения в мозге**. Поскольку в XIX в. его нельзя было измерить, он искал связь между силой физического стимула и интенсивностью восприятия и стал основоположником психофизики. Психофизическое соотношение Фехнера основывается на законе Вебера и заключается в том, что **логарифмическое** увеличение силы раздражения приводит к **линейному** увеличению интенсивности ощущения.

Г. Т. Фехнер использовал пороги различения и закон Вебера для определения шкалы интенсивности ощущений. Нулевой отметкой **шкалы ощущений** служит порог раздражения, следующее более сильное ощущение будет больше на один порог различения (ПР), следующее — еще на порог больше и т. д. ПР, согласно Фехнеру, является наименьшим возможным увеличением интенсивности ощущения. Исходя из этого, ПР являются основными единицами силы ощущений. Поскольку накапливание коэффициентов Вебера ($\Delta\varphi/\varphi$) приводит к логарифмическому увеличению силы стимула (**рис. 13.13**), **психофизическое соотношение Фехнера** говорит о том, что линейному росту интенсивности ощущения ($\psi$) соответствует **логарифмический** рост силы раздражения ($\varphi$). Если построить указанную на рис. 13.13 психофизическую функцию в линейно-логарифмических координатах, то мы получим линейное отношение.

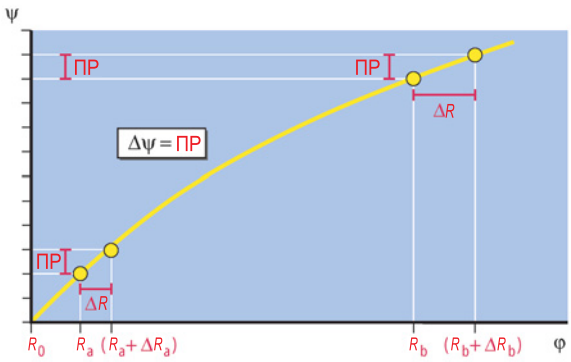



**Рис. 13.13. Схематичное изображение связи между силой раздражения и интенсивностью ощущения в соответствии с психофизическим соотношением Фехнера.** Наименьшее возможное увеличение интенсивности ощущений определяется порогом различения (ПР). Однако поскольку порог различения по закону Вебера соответствует увеличению силы стимула на константу $\Delta\varphi/\varphi$ (см. выше), то при более сильном исходном стимуле ($R_b$ по сравнению с $R_a$) для заметного увеличения интенсивности ощущения требуется больший прирост силы раздражения; $\Delta R$ — увеличение силы стимула для достижения заметного более интенсивного ощущения (порог различения); ПР — заметно более интенсивное ощущение (порог различения)

В виде формулы психофизическое соотношение Фехнера выглядит так:

$$\psi = k \cdot \log(\varphi/\varphi_0), \qquad (3)$$

где $\psi$ — интенсивность ощущения, $k$ — константа, $\varphi$ — сила стимула, $\varphi_0$ — абсолютное пороговое значение силы стимула.

Субъективная интенсивность ощущения (*ось ординат*) в законе Фехнера является скорее **шкалой различимости,** нежели **силы ощущения**.

**Классы звезд.** Тот факт, что шкала силы ощущений у Фехнера представляет собой, по сути, **шкалу различимости**, можно проиллюстрировать впечатляющим примером: уже более 2000 лет назад астрономы наблюдали за звездами и классифицировали их. Примерно в 150 г. до н. э. греческий астроном Гиппарх ввел количественную шкалу яркости звезд, которая используется и по сей день. Самые яркие звезды относятся к первому классу, менее яркие — ко второму и так до шестого класса звезд, которые с трудом можно увидеть невооруженным глазом.

**Оценка яркости звезд** по шестибалльной шкале использовалась астрономами на протяжении многих веков, до тех пор, пока не стало возможным фотометрическое определение яркости. **Классификация звезд**, таким образом, является огромным психофизическим экспериментом, который проводился в течение столетий. Когда ученые сравнили старую шкалу с измеренной яркостью света, они обнаружили логарифмическое соотношение, которое можно было бы предсказать из закона Фехнера.

Соотношение Фехнера в данном случае применимо, поскольку астрономы не проводили оценку интенсивности своих ощущений, а хотели использовать данную шестибалльную шкалу исключительно для удовлетворения критерия различимости. Решающим при этом является тот факт, что звезда первого класса заметно ярче, чем звезда второго класса, и т. д. При этом не имеет значения, насколько ярче нам кажется эта звезда, чем та, которая относится к более низкому классу.

## *Психофизическое соотношение Стивенса*

**!** Стивенс использовал не измерение порогов различимости, а прямые оценки субъективной интенсивности восприятия и пришел к выводу, что соотношение между силой стимула и интенсивностью восприятия является степенной функцией.

**Ординальная и рациональная шкалы.** При исследовании психофизического соотношения С. С. Стивенс применял методы **прямого шкалирования** интенсивности ощущений. В отличие от непрямой шкалы порогов различения Фехнера, интенсивность ощущений по Стивенсу оценивается **рациональной шкалой**, которая также допускает мультипликации (т. е. такие выражения, как «в два раза ярче»). В **табл. 13.1** представлены различные виды шкал и сравниваются возможные в них арифметические операции. Типы шкал расположены в порядке возрастания. Статистические операции, которые допускаются в более низких типах шкал,

**Таблица 13.1.** Виды шкал и допустимые в них операции

| Шкала | Операции | Трансформации | Статистика | Пример |
|---|---|---|---|---|
| Номинальная | Идентификация, классификация | Замена названия класса другим | Количество случаев, модальное значение | Нумерация членов футбольной команды |
| Ординальная | Ранжирование, упорядочивание | Манипуляции, которые позволяют осуществить ранжирование | Медиана, перцентиль, корреляция по рангу | Школьные оценки, листы рангов в спорте |
| Интервальная | Измерение дистанции и различий | Умножение или добавление констант | Среднее арифметическое, стандартное отклонение | Температура в градусах Цельсия |
| Рациональная | Сотношения, функции, множества | Умножение констант | Геометрическое среднее | Температура по Кельвину |

могут применяться в шкалах более высокого порядка, но не наоборот.

**Измерение интенсивности ощущений с помощью пропорционального упорядочивания.** Стивенс описал различные методы для определения интенсивности ощущений в рациональных шкалах. Важно, что шкала допускает непрерывное, а не ступенчатое упорядочивание. Испытуемый должен использовать понятия наподобие «наполовину» или «в два раза интенсивнее» и т. д. и распределять свои ощущения в соответствии с этими значениями. Основным принципом измерения интенсивности ощущений является принцип **пропорционального распределения**.

**Степенная функция Стивенса.** Измерения с использованием рациональных шкал для прямой оценки интенсивности ощущений привели Стивенса к предположению, что соотношение между силой ощущений ($\psi$) и интенсивностью стимула ($\varphi$) имеет форму **степенной функции**. Закон Стивенса, таким образом, утверждает:

$$\Psi = k \cdot (\varphi/\varphi_0)^a \qquad (4)$$

где $\psi$ — интенсивность ощущений, $k$ — константа, зависящая от шкалирования стимула, $\varphi$ — сила стимула, а $\varphi_0$ — абсолютное пороговое значение силы стимула; $a$ — показатель, который зависит от модальности чувства и условий стимуляции.

Показатель определяет, какую форму принимает кривая на графике, отображающем $\psi$ как функцию $\varphi$. Если, например, показатель равен 1, то соотношение представляет собой прямую. Если показатель, напротив, больше 1, то интенсивность ощущений возрастает быстрее, чем сила стимула, если меньше 1, то наоборот.

**Показатель и модальность чувства.** Различная величина показателя в разных модальностях чувств объясняется тем, что интенсивность стимула может изменяться в пределах диапазонов различных размеров: в случае интенсивности света это четыре порядка, при восприятии тепла — самое большее один. При субъективной оценке интенсивности света по Стивенсу мы соответственно получаем небольшой показатель, а при оценке интенсивности тепла — больший.

**Доказательство соотношения степенной функции через преобразование осей.** Степенные функции становятся линейными соотношениями, если они представлены в логарифмической системе координат.

$$\log \varphi = \log k + a \cdot \log(\varphi - \varphi_0). \qquad (5)$$

Из уравнения (5) видно, что при изображении степенной функции можно получить прямую линию, если внести данные в систему координат $\log(\varphi - \varphi_0)$ и $\log \psi$. Наклон этой прямой (тангенс угла наклона) будет соответствовать показателю степени $a$ (**рис. 13.14**).

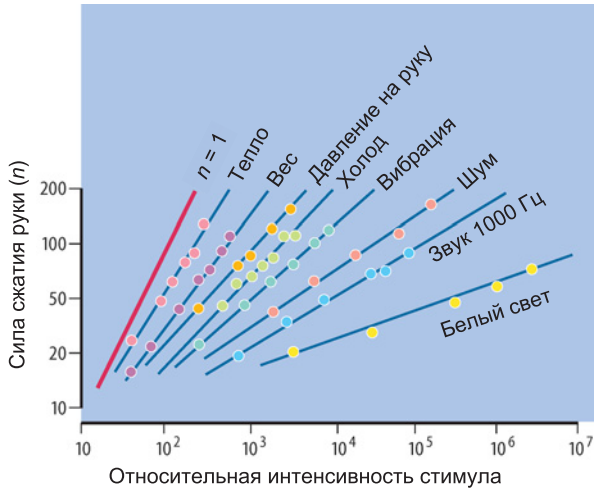



**Рис. 13.14. Оценка интенсивности ощущений по шкале Стивенса в зависимости от силы стимула.** Интенсивность ощущений была измерена посредством интермодального сравнения интенсивностей с силой, действующей на ручной динамометр (*ось ординат*). Показатели результирующих степенных функций определяют угол наклона прямых линий на графике

### 13.5. *Интермодальное сравнение интенсивностей при ведении дневников болей*

Пациентам, страдающим от хронических болей, для контроля боли необходимо вести дневник, указывая интенсивность боли в определенное время суток на визуальной аналоговой шкале, т. е. путем отметки на 10-сантиметровой горизонтальной линии, левая конечная точка которой соответствует «отсутствию боли», а правая конечная точка — «самой сильной боли». Хотя в данном сравнении отсутствует сила внешнего стимула, этот метод измерения боли представляет собой интермодальное сравнение интенсивности по Стивенсу. Интенсивность боли определяется как длина отрезка. Такие данные оказались стабильными и более содержательными по сравнению с полученной от пациентов вербальной информацией. Врача прежде всего интересует увеличение или уменьшение отрезка, с помощью которого пациенты описывают свою боль. Так он может оценивать эффективность назначенного лечения.

**Интермодальное сравнение интенсивности.** Важный метод психофизики Стивенса — выражение интенсивности восприятия в одной системе органов чувств в виде интенсивности восприятия в другой сенсорной системе. Можно выразить яркость света или громкость звука в виде силы давления руки на динамометр. Метод называют **интермодальным сравнением интенсивности**. Такое выражение интенсивности возможно благодаря тому, что наш мозг хорошо определяет пропорции и может сравнивать пропорции интенсивностей ощущений.

**Коротко**

**Психофизические соотношения**

Согласно психофизическому соотношению **Фехнера**, логарифмическому росту силы стимула соответствует линейный рост интенсивности ощущений. Соотношение скорее описывает **различимость** стимулов, нежели субъективную силу ощущений.

Психофизическое соотношение **Стивенса** гласит, что сила стимула и интенсивность ощущения связаны через степенную функцию. Это соотношение выявляется, если **сила ощущения** определяется не косвенно через пороги различения, а оценивается напрямую.

## 13.8. Интегративная сенсорная физиология

### *Отношения между физиологическими процессами и процессами восприятия*

**!** Современное исследование в области физиологии чувств часто сфокусировано на вопросах интеграции, т. е. изучает взаимосвязь физиологических процессов и процессов восприятия.

**Двойная задача сенсорной физиологии.** В начале этой главы было установлено, что физиология чувств связана с двумя областями, «объективной» сенсорной физиологией и психологией восприятия. Обе области имеют дело с разными объектами, с одной стороны, с **функцией сенсорных систем**, с другой стороны, с **субъективным восприятием**. Задача сенсорной физиологии не может исчерпываться лишь одной из этих областей, обе должны быть связаны друг с другом.

**Сравнение сенсорных порогов и порогов восприятия.** Пример того, как нейрофизиологические функциональные взаимосвязи влияют на восприятие, можно получить из исследования порогов. В предыдущем разделе была введена гипотеза о пороге раздражения (ПР), которая происходит из области нейрофизиологии, т. е. объективной сенсорной физиологии. Согласно гипотезе, порог превышается тогда, когда в сенсорном канале возникает возбуждение, заметно превосходящее спонтанную активность в этом канале. Сигмоидная форма психометрической функции (рис. 13.12) показывает, что при восприятии слабого раздражения действительно имеет место статистический процесс. Отвечает за это вариативность функции рецепторов или спонтанная активность нейронов в ЦНС?

**Точность передачи в различных чувственных каналах.** Если вы изучаете реакции (например, частоту потенциалов действия) быстро адаптирующихся механорецепторов кожи руки (RA-рецепторов) на слабую контролируемую стимуляцию прикосновением, то получаете S-образную кривую порогов, напоминающую «психометрическую функцию» ощущения (**рис. 13.15**). Из полученной сигмоидной кривой можно вывести порог (ПР) для данного типа рецепторов. Кроме того, S-образная функция сенсорных порогов доказывает, что, по меньшей мере, часть разброса значений при измерении порогов связана с самими рецепторами и их локализацией в окружающей ткани.

Поскольку электрофизиологические исследования RA-рецепторов могут проводиться на бодрствующих испытуемых (микронейрография), то одновременно можно определить их субъективную **психометрическую функцию**. При проведении такого эксперимента с **RA-рецепторами на подушечке пальца** обе функции в значительной степени совпадают. Центрально-нервная спонтанная активность, таким образом, по всей видимости, в этом случае **не** вносит вклада в вариативность порога ощущений.

Совершенно иной результат можно получить, если пороговые функции **RA-рецепторов ладони**, которые являются столь же чувствительными, как и подушечки пальцев, сравнивать с соответствующими психометрическими функциями испытуемых. Здесь психометрическая функция порога ощущений

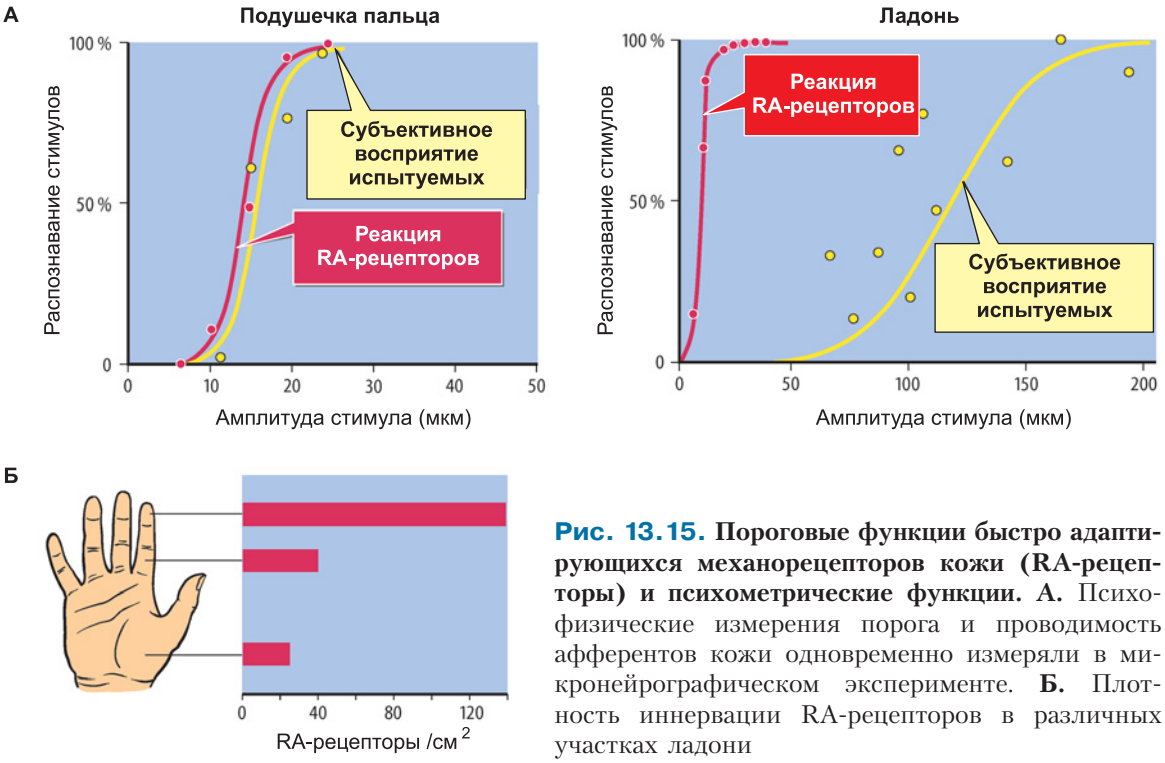



**Рис. 13.15. Пороговые функции быстро адаптирующихся механорецепторов кожи (RA-рецепторы) и психометрические функции. А.** Психофизические измерения порога и проводимость афферентов кожи одновременно измеряли в микронейрографическом эксперименте. **Б.** Плотность иннервации RA-рецепторов в различных участках ладони

сдвинута вправо, т. е. в ЦНС возникает последующая потеря информации. Причина этого, предположительно, заключается во **внерецепторном влиянии на синаптическую передачу**, которое приводит к спонтанной активности центральных нейронов.

### *Надежность передачи и функции сенсорных систем*

**!** С точки зрения структуры надежность передачи в сенсорной системе зависит от числа нейронов, одновременно возбуждаемых стимулом, т. е. от степени их избыточности; функционально надежность передачи повышается при увеличении надежности синаптической передачи.

Примером задач интегративной сенсорной физиологии служит исследование надежности передачи в сенсорных системах, которую невозможно оценить, используя только нейрофизиологический подход или исключительно с точки зрения психологии восприятия. Надежность передачи тесно связана с избыточностью. Даже небольшой по площади механический стимул, возбуждающий рецепторы на подушечках пальцев и на ладони, всегда будет возбуждать несколько RA-рецепторов. Подушечки пальцев в отличие от ладони относятся к важнейшим осязательным органам. Плотность рецепторов на подушечке пальца соответственно больше, чем на ладони (рис. 13.15).

В **соматосенсорном проекционном поле коры** подушечки пальцев также представлены большим числом нейронов. Следовательно, информация из этой части тела передается через большее число **параллельных каналов**, и это может компенсировать потерю информации в центрально-нервных синаптических передачах благодаря их значительному избытку.

**Надежность передачи.** Сравнение порогов афферентных нервных волокон с порогами ощущений показывает, что в сенсорных системах с наилучшей разрешающей способностью практически нет потери информации при передаче ее в ЦНС. В других сенсорных системах «потеря», напротив, может быть очень значительной. В ноцицептивной системе, например, такая «потеря» может быть преимуществом. Возбуждение одного ноцицептивного афферента в таком случае не вызывает болевых ощущений.

С функциональной точки зрения надежность передачи повышается за счет нейронных процессов, связанных с **фокусировкой внимания**. Эти процессы уменьшают потери информации в отдельных сенсорных каналах посредством усиления процессов синаптической передачи.

**Коротко**

**Интегративная сенсорная физиология**

Современные исследования в области сенсорной физиологии изучают связь физиологических процессов и процессов восприятия. Примером того, как нейрофизиологические функциональные взаимосвязи влияют на восприятие, является сравнение сенсорных порогов с порогами восприятия. **Порог ощущений** в сенсорной системе зависит не только

от чувствительности рецепторов, но и от надежности передачи в каждом сенсорном канале.
Чем больше нейронов в нейронной сети сенсорного канала передают информацию и чем больше степень ее **избыточности**, тем выше надежность передачи.

## Литература


Bennett MR (1997) The idea of conscousness. Harwood Academic, Amsterdam

Churchland PS (1986) Neurophilosophy. Toward unified science of the mindbrain. MIT Press, Cambridge

Gardner M (1983) Science good, bad and bogus. Oxford Univ Press, Oxford

Gescheider GA (1997) Psychophysics: the fundamentals. Lawrence Ehrlbaum, Mahwah, NJ

Gescheider GA, Wright JH Sj (2009) Information-processing channels in the tactile sensory system: a psychophysical and physiological analysis. Psychology Press Ltd

Hamill OP, Martinac B (2001) Molecular basis of mechanotransduction in living cells. Physiol Rev 81: 685–740

Handwerker H (2009) Primary afferent nociceptors. In: Basbaum A (ed) Pain and the control of pain: Pain transmission, regulation and management, The Biomedical & Life Sciences Collection, Henry Stewart Talks, London (online at http://www.hstalks.com/?t=BL0762112-Handwerker)

Kleene SJ (2008) The electrochemical basis of odor transduction in vertebrate olfactory cilia. ChemSenses 33: 839–859

Schild D, Restrepo D (1998) Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. Physiol Rev 78: 429–466

Stevens SS (1975) Psychophysics. Wiley, New York

Talavera K, Nilius B, Voets T (2008) Neuronal TRP channels: thermometers, pathfinders and life-savers. Trends Neurosci 31: 287–295

Tsunozaki M, Bautista DM (2009) Mammalian somatosensory mechanotransduction. CurrOpinNeurobiol 19: 362–369

# Глава 14

# Соматосенсорная система

*Рольф-Детлеф Трееде*

## Введение

Женщина 33 лет обратилась в отделение неотложной помощи больницы университета из-за непривычных ощущений в левой ноге. За пять дней до обращения у нее начались локальные боли в спине и опоясывающее защемление мышц с левой стороны туловища. Одновременно развилось чувство онемения левой ноги. В правой ноге ощущения онемения не было, но возникало продолжительное ощущение тепла, которое периодически превращалось в жгучую боль.

При клиническом обследовании был выявлен спастический монопарез левой ноги с усиленными проприоцептивными рефлексами и положительным рефлексом Бабинского (см. 7.4). Рузультаты количественного сенсорного тестирования показали нарушение ощущения осязания и вибрации в левой ноге, а также выпадение температурных и болевых ощущений при термической и механической стимуляции в правой ноге. Эти симптомы соответствуют синдрому Броун-Секара при одностороннем поражении спинного мозга с левой стороны (рис. 14.2). В то время как двигательные симптомы проявляются ипсилатерально по отношению к повреждению, сенсорная симптоматика распространяется на ипсилатеральную и контралатеральную стороны тела из-за разделения соматосенсорных каналов (лемнискальная и спиноталамическая системы; **рис. 14.1**). Повреждения, затрагивающие только одну сторону спинного мозга, как в данном случае, встречаются редко. Чаще имеют место частичные нарушения, при которых выключается только болевая и температурная чувствительность (диссоциированное нарушение чувствительности).

Причиной заболевания оказался воспалительный процесс на уровне позвонков Th4–Th5 (сегмент Th6), что подтверждали пункция спинного мозга, анализ цереброспинальной жидкости и последующая магнитно-резонансная томография. Противовоспалительное медикаментозное лечение (кортизол в высоких дозах) улучшило симптоматику, пациентка смогла ходить и выписалась из больницы.

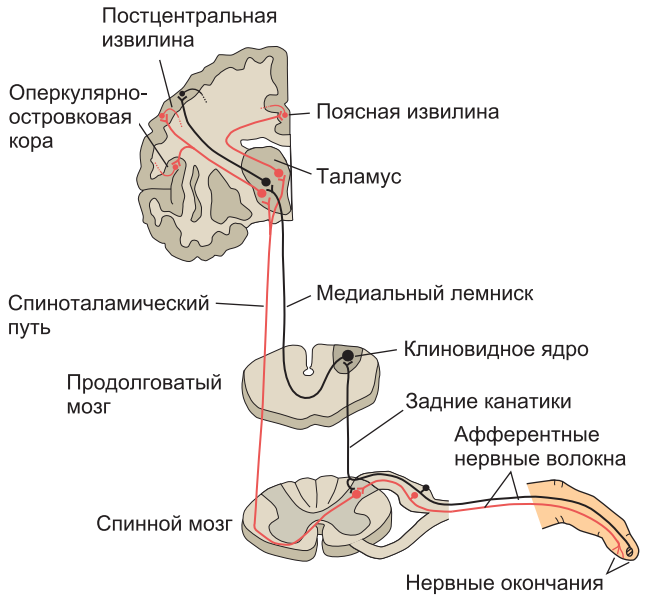



**Рис. 14.1. Пути соматосенсорной системы.** *Черные*: пути и ядра лемнискальной системы (механорецепция, проприоцепция). *Красные*: пути и ядра спиноталамической системы (терморецепция, ноцицепция, висцерорецепция). Постцентральная извилина содержит первичную соматосенсорную кору (SI). Оперкулярно-островковая кора содержит вторичную соматосенсорную кору и островковую кору (SII). Поясная извилина содержит соматосенсорные области, в основном в передней и средней частях. Топографическое расположение SI и SII показано на рис. 14.7. (По данным: Treede, 2005.)

## 14.1. Субмодальности и соматосенсорные проводящие пути

*Восприятие с помощью пятого чувства*

**!** Кожа — наш самый большой по размеру орган чувств. Ее сенсорная способность охватывает несколько соматосенсорных субмодальностей, которые обрабатываются двумя отдельными путями ЦНС. Наряду с кожей соматосенсорная система иннервирует опорно-двигательный аппарат и внутренние органы.

**Три субмодальности кожной чувствительности.** Согласно **традиционной теории пяти чувств**, соматосенсорная система отвечает за пятое чувство — осязание. Под термином «осязание» в первую очередь подразумевается кожное осязание, **механорецепция**. Однако кожа может передавать и другие сенсорные ощущения: температуру (**терморецепция**) и боль (**ноцицепция**). Некоторые авторы говорят о субмодальностях, другие — о качественно разных соматосенсорных ощущениях. Качественно разные ощущения кодируются в других сенсорных модальностях, таких как слух, зрение или вкус, путем параллельной обработки сигналов в пределах одной и той же системы проводящих путей (например, тонотопия в улитке внутреннего уха; цветоспецифические ганглиозные клетки в сетчатке; афференты языка, распознающие сладкое). Соматосенсорная система, однако, включает две отдельные системы проводящих путей в ЦНС с различным направлением и различными синаптическими переключениями (рис. 14.1); таким образом, термин **субмодальности** более уместен, так как в пределах каждой соматосенсорной субмодальности можно различать еще и собственные качества ощущений (разд. 14.3–14.7).

**Лемнискальная и спиноталамическая системы. Разделение соматосенсорной системы** наиболее заметно в спинном мозге (рис. 14.1). Там механорецептивные сигналы проводятся через ипсилатеральный задний столб спинного мозга, а термо- и ноцицептивная информация — через контралатеральный передний столб. Система путей механорецепции называется **лемнискальной системой**, потому что проводящий путь заднего столба спинного мозга после первого синаптического переключения в ядрах заднего столба продолговатого мозга переходит на противоположную сторону в составе медиальной петли (лемниска) и достигает соматосенсорных областей таламуса. Система путей терморецепции и ноцицепции называется **спиноталамической системой**, потому что волокна переднего столба спинного мозга являются аксонами второго нейрона (первое синаптическое переключение происходит в задних рогах спинного мозга) и идут непосредственно к соматосенсорным ядрам таламуса. В качестве синонима можно также встретить термин **экстралемнискальная система**.

**Синдром Броун-Секара.** При одностороннем поражении спинного мозга наблюдается дифференциальный дефицит соматосенсорных ощущений на обеих сторонах тела (**рис. 14.2**). В поврежденном сегменте моторика и все соматосенсорные субмодальности выпадают ипсилатерально относительно повреждения. В каудальных сегментах ипсилатерально происходит нарушение произвольной моторики (хромота), а также механорецепции и проприоцепции. На контралатеральной стороне отсутствуют терморецепция и ноцицепция.

**Пять субмодальностей соматосенсорики.** Наряду с **механорецепцией** кожи лемнискальная система отвечает за **проприоцепцию**, т. е. чувственное восприятие положения тела и мышечного напряжения. Спиноталамическая система наряду с **терморецепцией** и **ноцицепцией** опосредует **висцерорецепцию**, т. е. ощущения, исходящие от внутренних органов. В соответствии с иннервацией органов эти афференты идут в составе нервов мышц, кожи или висцеральных нервов сначала к **спинальному ганглию**, где находятся тела соматосенсорных афферентных нейронов, а затем через задний корешок в **спинной мозг**. Этим спинальным афферентам в области головы соответствуют **афференты тройничного нерва** с аналогичными функциями. Ноцицептивные афференты встречаются во всех периферических нервах, афференты остальных четырех соматосенсорных субмодальностей присутствуют в определенных нервах (**табл. 14.1**).

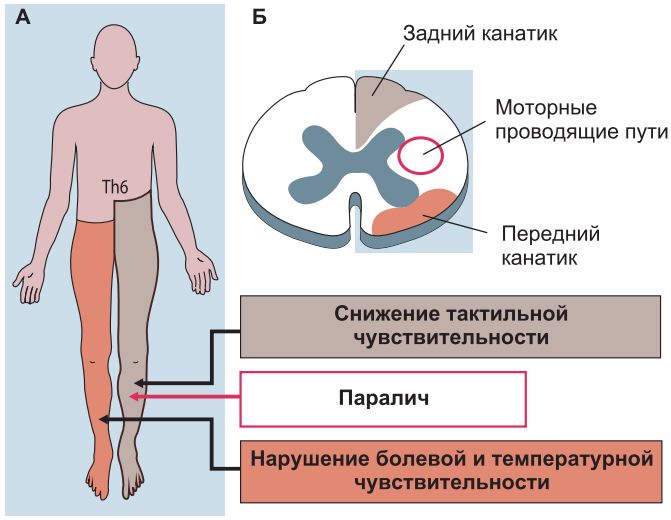



**Рис. 14.2. Диссоциированные нарушения чувствительности при синдроме Броун-Секара. А.** Топография сенсорных и моторных дефицитов после левостороннего поражения спинного мозга на уровне сегмента Th6. **Б.** Поперечный срез спинного мозга на уровне Th6 и расположение проводящих путей, перерезка которых вызывает клинические симптомы, изображенные в части А и описанные во введении.

**Таблица 14.1.** Пять соматосенсорных субмодальностей

| Субмодальность | Афферентные нервные волокна | | | | Путь в ЦНС | Функция | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Группа | Кожный нерв | Мышечный нерв | Висцеральный нерв | | Экстероцепция | Интероцепция |
| Механорецепция | II (Aβ) | × | | | HS–ML | × | |
| Проприоцепция | Ia, Ib, II | | × | | HS–ML | | × |
| Терморецепция | III (Aδ), IV (C) | × | | | STT | × | × |
| | III (Aδ), IV (C) | × | × | × | STT | × | × |
| Висцерорецепция | III (Aδ), IV (C) | | | × | STT | | × |

Группы нервных волокон по Ллойду и Ханту: I–III — миелинизированные аксоны различной толщины и скорости проведения возбуждения; IV — немиелинизированные аксоны; группы волокон по Эрлангеру и Гассеру в скобках; HS–ML — задние столбы и медиальный лемниск; STT — спиноталамический тракт

### *Сенсорные ощущения и регуляторные оси*

**!** В то время как активация соматосенсорных афферентов кожи часто приводит к осознанному восприятию, это не всегда происходит с афферентацией от опорно-двигательного аппарата и очень редко с афферентацией от внутренних органов. Здесь на передний план выходят рефлекторные дуги и регуляторные контуры.

**Проводящие пути для сенсорных ощущений и пути, идущие к ВРАС.** Для формирования осознанного сенсорного ощущения сигналы всех соматосенсорных субмодальностей должны достигать соматосенсорных зон **коры больших полушарий головного мозга** через **специфические соматосенсорные проводящие пути** (лемнискальную и спиноталамическую системы) и через соматосенсорные ядра **таламуса**. **Неспецифические пути** различных сенсорных систем дополнительно иннервируют **восходящую ретикулярную активирующую систему** (ВРАС) в ретикулярной формации ствола мозга. ВРАС опосредованно через неспецифические ядра таламуса поддерживает **кору головного мозга в бодрствующем состоянии** (разд. 9.5). Пути ноцицепции связаны с ВРАС довольно сильно. Исходя из этого, болевые раздражители служат особенно эффективными стимулами к пробуждению.

**Регуляторные контуры.** Наряду с этим в спинном мозге и стволе головного мозга существуют многочисленные подкорковые взаимосвязи соматосенсорных путей, которые находятся на службе **моторных и вегетативных рефлексов**. Проприоцептивные пути дополнительно имеют проекции в **мозжечок** и **вестибулярные ядра**. У висцеральных проводящих путей имеется одна особенность: X пара черепных нервов (блуждающий нерв, *n. vagus*) иннервирует большинство внутренних органов посредством не только парасимпатических эфферентов (разд. 20.1), но и висцеральных афферентов. **Вагальные висцеральные афференты,** тела которых лежат в узловатом ганглии (нижний ганглий блуждающего нерва), в основном связаны с рефлекторными дугами висцеральных рефлексов, в то время как осознанное восприятие из внутренних органов преимущественно опосредуется **спинальными висцеральными афферентами**.

**Нисходящие пути.** Наряду с восходящими путями, идущими к таламусу и коре, а также перекрестными связями с рефлекторными центрами спинного мозга и ствола головного мозга в соматосенсорной системе имеются и нисходящие пути. В составе **пирамидного тракта** они идут от соматосенсорной коры к ядрам заднего столба и к заднему рогу спинного мозга. Другие нисходящие пути от различных частей ствола мозга проходят в **дорсолатеральном канатике** также к заднему рогу спинного мозга. Поскольку функции нисходящих путей в значительной степени связаны с торможением или усилением ноцицепции, они рассматриваются отдельно (разд. 15.4).

**Коротко**

**Субмодальности и системы соматосенсорных проводящих путей**

**Соматосенсорная система** состоит из двух параллельных систем проводящих путей, передающих информацию пяти соматосенсорных субмодальностей: **лемнискальная система** — механорецепцию и проприоцепцию, **спиноталамическая система** — терморецепцию, ноцицепцию и висцерорецепцию. Соматосенсорная система позволяет **осознанно воспринимать** сенсорные ощущения от кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, а также участвует в работе моторных и вегетативных регуляторных контуров и в поддержании состояния бодрствования. Передача сигнала соматосенсорной системы в местах переключений модулируется посредством **нисходящих путей**.

## 14.2. Функциональные свойства соматосенсорных нейронов

### *Обзор*

**!** Как лемнискальная, так и спиноталамическая системы состоят из четырех групп нейронов.

Тело **первого нейрона** находится в ипсилатеральном спинальном или гассеровом ганглии V пары черепных нервов (тройничный нерв), тело **второго нейрона** тоже находится ипсилатерально в ядрах заднего столба (лемнискальная система) или в спинном мозге (спиноталамическая система). В обоих случаях аксон второго нейрона переходит на противоположную сторону и иннервирует **третий нейрон** в контралатеральном соматосенсорном таламусе. **Четвертый нейрон** лежит в контралатеральной соматосенсорной коре.

### *Первый нейрон: спинальный ганглий*

**!** Спинальные ганглии содержат чувствительные соматосенсорные клетки.

**Строение первого нейрона. Спинальный ганглий** содержит псевдоуниполярные нейроны и глиальные клетки, называемые здесь клетками-спутниками. Аксоны псевдоуниполярных нейронов почти сразу разделяются внутри ганглия на периферическую ветвь, иннервирующую орган, и центральную ветвь, которая доходит до второго нейрона и образует там пресинаптическую часть первого синапса соматосенсорного пути. Периферическая ветвь заканчивается в ткани корпускулярными окончаниями (механорецепция, проприоцепция) или свободными нервными окончаниями (терморецепция, ноцицепция, висцероцепция).

**Группы афферентных нервных волокон.** По толщине и скорости проведения возбуждения афферентные периферические нервные волокна подразделяются на четыре группы (**табл. 14.2**). Миелинизированные нервные волокна (группы I–III) особенно чувствительны к давлению и поэтому селективно блокируются при **компрессии (защемлении) нерва**. Немиелинизированные нервные волокна (группа IV), напротив, более чувствительны к **местным анестетикам**, что используется в клинике при местной спинномозговой анестезии.

**Трансдукция.** Трансдукция сенсорных стимулов в **генераторные потенциалы** осуществляется как в свободных нервных окончаниях, так и в корпускулярных окончаниях аксона, но не в окружающих вспомогательных клетках (**рис. 14.3**). Таким образом, нейроны спинального ганглия являются **первично чувствующими клетками**, которые синтезируют все необходимые для трансдукции белки и посредством быстрого аксонного транспорта передают в периферические терминали аксона. Трансдукция механических стимулов осуществляется благодаря наличию ионных каналов, реагирующих на растяжение мембраны. У нематод это, к примеру, MEC-4 и MEC-10 из класса эпителиальных натриевых каналов/дегенеринов, у позвоночных животных аналогичные каналы не были найдены. Трансдукция термических стимулов опосредуется термочувствительными ионными каналами (например, TRPV1 как прототип каналов ноцицептивной передачи). Химические стимулы трансдуцируются через лигандзависимые ионные каналы или через рецепторы, связанные с G-белком (разд. 13.3).

**Таблица 14.2.** Классификация афферентных периферических нервных волокон по скорости проведения и функции (табл. 5.1 и 7.1)

| Группа волокон | Скорость проводимости (диаметр) | Функция |
|---|---|---|
| I (Aα*) | 50–80 м/с | Ia: первичные афференты мышечных веретен.<br>Ib: афференты сухожильных органов Гольджи |
| II (Aβ) | 30–70 м/с (7–14 мкм) | Вторичные афференты мышечных веретен.<br>Афференты механорецепторов кожи |
| III (Aδ) | 2–33 м/с (2–7 мкм) | Афференты холодовых рецепторов кожи.<br>Афференты ноцицепторов (кожа, мышцы, внутренние органы).<br>Афференты механорецепторов кожи |
| IV (C) | 0,4–1,8 м/с (0,4–0,8 мкм) | Афференты холодовых и тепловых рецепторов кожи.<br>Афференты ноцицепторов (кожа, мышцы, внутренние органы).<br>Афференты механорецепторов кожи |

Классификация афферентных нервных волокон Ллойда и Ханта в соответствии с исследованиями рефлексов; в скобках дана классификация Эрлангера и Гассера по измерению суммарных потенциалов действия (* понятие «Aα-волокна» здесь не применяется, поскольку оно закреплено за аксонами α-мотонейронов), скорость проведения взята из данных микронейрографии человека, диаметр волокон — из данных биопсии суралного нерва

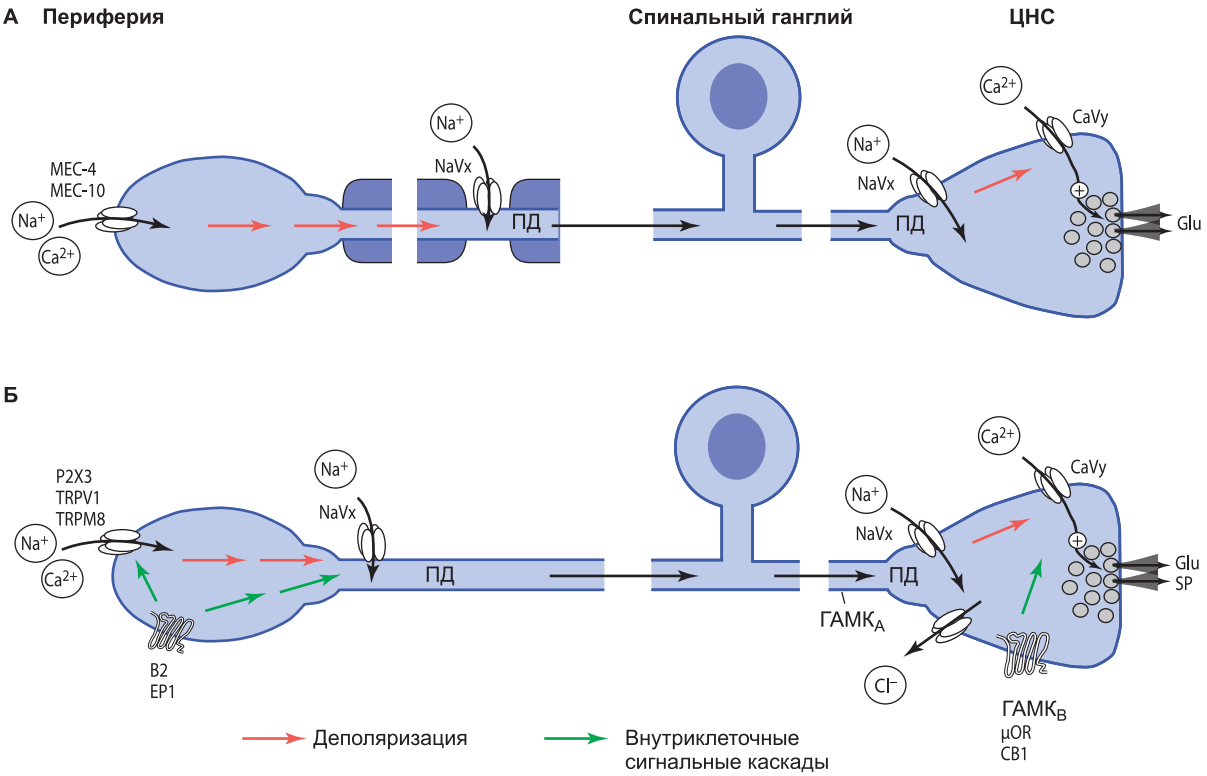



**Рис. 14.3. Первичные сенсорные клетки в спинальном ганглии. А.** Схематичное изображение первого нейрона механорецепции. MEC-4, MEC-10 — чувствительные к растяжению неселективные катионные каналы; NaVx — потенциалчувствительные натриевые каналы различных подтипов; ПД — проводимый потенциал действия; CaVy — потенциалчувствительные кальциевые каналы; Glu — глутамат. **Б.** Схематичное изображение первого нейрона ноцицепции. TRPV1 (капсаицин, протоны, тепло), TRPM8 (ментол, холод) и P2X3 (АТФ) — ионотропные рецепторы, т. е. ионные каналы, открывающиеся под действием лигандов и стимулов, указанных в скобках; B2 (рецептор брадикинина) и EP1 (рецептор простагландина) — метаботропные рецепторы, которые модулируют трансдукцию и трансформацию через внутриклеточные сигнальные каскады (протеинкиназы A и C); SP — субстанция P, модуляторный нейропептид; $ГАМК_A$ — пресинаптический ионотропный рецептор для γ-аминомасляной кислоты; $ГАМК_B$ (γ-аминомасляная кислота); μOR (опиоиды) и CB1 (каннабиноиды) — пресинаптические метаботропные рецепторы для нейромедиаторов и нейромодуляторов, указанных в скобках

**Трансформация.** Трансформация генераторных потенциалов в **серию потенциалов действия** осуществляется через потенциалзависимые натриевые каналы, которые в миелинизированных афферентах встроены в мембрану аксона только в области перехватов Ранвье, а в немиелинизированных волокнах — по всей длине аксона. В мембране периферического конца аксона содержатся помимо этого различные потенциалзависимые калиевые каналы. Они участвуют в трансформации тонического генераторного потенциала в серию потенциалов действия, так как снимают инактивацию натриевых каналов посредством реполяризации и последующей гиперполяризации мембраны.

**Пресинаптическое окончание.** Центральный конец аксона содержит потенциалзависимые кальциевые каналы, которые связывают входящее возбуждение с экзоцитозом синаптических везикул. В качестве **медиатора** они содержат **глутамат**, а также модуляторные **нейропептиды** (субстанция P, или CGRP — *calcitonin gene related peptide*). В первом синаптическом переключении соматосенсорных путей локальные и нисходящие тормозные процессы действуют через **пресинаптическое торможение**. Поэтому центральные окончания аксонов нейронов спинальных ганглиев также содержат **рецепторы к нейромедиаторам и нейромодуляторам**, таким как γ-аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин, норадреналин, эндогенные опиоиды и эндогенные каннабиноиды.

### *Второй нейрон: ядра заднего столба и задний рог спинного мозга*

! В ядрах заднего столба осуществляется первое синаптическое переключение путей механорецепции и проприоцепции. В заднем роге спинного мозга расположен первый синапс путей терморецепции, ноцицепции и висцерорецепции.

**Лемнискальная система.** Центральные аксонные ветви нейронов спинальных ганглиев, проецирующих в лемнискальную систему, входят в спинной мозг через задний корешок и без синаптического переключения идут в ипсилатеральном заднем столбе мозга к **ядрам заднего столба продолговатого мозга (клиновидному** и **тонкому ядрам)**. Они часто образуют там синапсы с большими нейронами, аксоны которых в составе **медиального лемниска** переходят на противоположную сторону и идут к контралатеральному соматосенсорному таламусу. Нейроны ядер заднего столба имеют **мелкие рецептивные поля** и расположены соматотопически, т. е. соседние области кожи отображаются рядом друг с другом в определенном порядке (нога медиально, рука латерально). Имеется небольшая конвергенция разных соматосенсорных входов (механорецепция, проприоцепция). Точное пространственное отображение улучшается за счет латерального торможения (разд. 13.5). **Нисходящий контроль** из соматосенсорной коры достигает ядер заднего столба через ветвь **пирамидного тракта**.

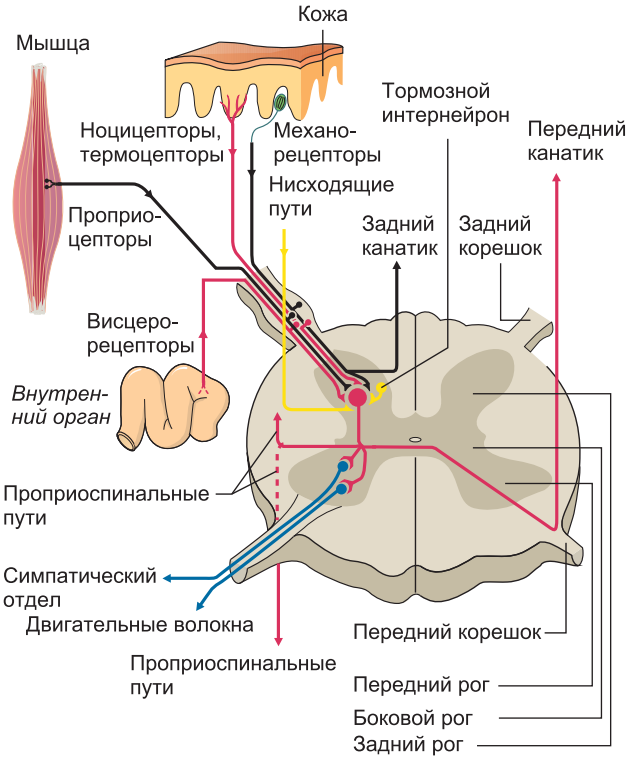



**Рис. 14.4. Взаимосвязь соматосенсорных путей в спинном мозге.** Афферентные нервные волокна из кожи, двигательного аппарата и внутренних органов проходят через задний корешок в спинной мозг и формируют возбуждающие синапсы на нейронах в заднем роге. При этом возникает конвергенция различных типов афферентов (*черные*: лемнискальная система, *красные*: спиноталамическая система), а также межсегментное и нисходящее торможение (*желтое*). Наряду с активацией восходящих путей есть также спинальные двигательные и вегетативные рефлексы (*синие*)

**Спиноталамическая система.** Центральные аксоны нейронов спинальных ганглиев, проецирующих в спиноталамическую систему, входят в спинной мозг через задний корешок, однако непосредственно внутри сегмента входа или после короткого перехода в соседний сегмент сверху или снизу формируют возбуждающий синапс на 2-м нейроне в заднем роге спинного мозга (**рис. 14.4**). **Проекционные нейроны** спиноталамического тракта лежат в **поверхностном** и **глубоком слоях заднего рога (пластины I и V по Рекседу)**, но не в средних слоях. Их аксоны пересекают срединную плоскость вентрально по отношению к центральному каналу и затем идут в контралатеральный соматосенсорный таламус. В то время как тонкие **миелинизированные афференты (группа III)** могут напрямую достигать проекционных нейронов, тонкие **немиелинизированные афференты (группа IV)** предварительно переключаются **в пластине II** на мелкие **интернейроны**, которые в свою очередь иннервируют проекционные нейроны в пластинах I и V. Только несколько нейронов, прежде всего в **пластине I**, получают входы от единой популяции рецепторов; они часто характеризуются **мелкими рецептивными полями**. Особенно в **пластине V** наблюдается большая степень **конвергенции**: не только афферентов группы III и IV, но и механорецепторных афферентов группы II и ноцицепторных афферентов группы IV. Висцеральные афференты и афференты кожи также могут конвергировать на одном и том же проекционном нейроне; эта конвергенция объясняет феномен отраженной боли (разд. 15.3). Конвергентные нейроны в пластине V могут иметь очень **крупные рецептивные поля**.

### *Соматотопия и дерматомы*

**!** Представительство кожи, мышц и внутренних органов в соматосенсорной системе демонстрирует точное пространственное расположение (дерматомы, миотомы, висцеротомы).

Афферентная иннервация кожи, двигательного аппарата и внутренних органов демонстрирует пространственное расположение в соответствии с **сегментной организацией** спинальных нервов, которые через межпозвоночные отверстия проникают в позвоночный столб. Эта сегментная организация сохраняется при обработке сигнала в задних рогах спинного мозга. В пределах сегмента проксимальные области представлены медиально, а дистальные — латерально. Кожные афференты каждого спинального нерва иннервируют определенную область кожи, **дерматом** (**рис. 14.5**А). **Дерматомы механорецепции** перекрываются друг с другом, поэтому повреждение отдельного спинального нерва

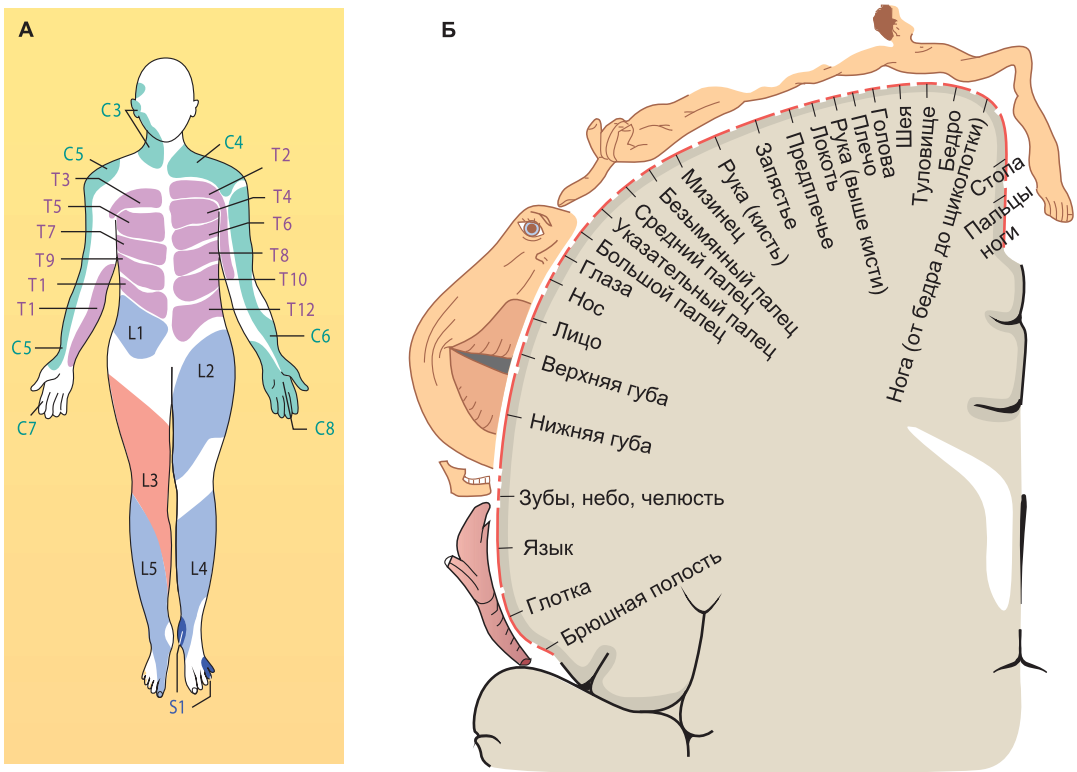



**Рис. 14.5. Соматотопия: дерматомы и сенсорный гомункулус. А.** Дерматомы: области иннервации задних корешков. Из-за сильного перекрытия для каждой стороны тела здесь показана только половина дерматомов. (По данным: Foerster, 1936.) **Б.** Сенсорный гомункулус: соотношение между поверхностью тела и нейронами в первичной соматосенсорной коре (SI). Число центральных нейронов пропорционально пространственному разрешению осязания в тех или иных областях тела (рис. 14.8). (По данным: Penfield, Rasmussen, 1950.)

не приводит к ощутимой потере осязания. Перекрытие **дерматомов ноцицепции** выражено слабее, так что повреждение отдельного спинального нерва может быть обнаружено при клинической проверке чувствительности (разд. 14.8). Аналогично дерматомам существуют **миотомы** (сегментарное расположение мышц) и **висцеротомы** (сегментарное расположение внутренних органов).

### *Спинальные рефлекторные пути*

**!** Моторные рефлексы берут начало в переднем роге спинного мозга, вегетативные рефлексы — в боковом роге.

**Моторные рефлексы** начинаются в **переднем роге** спинного мозга (рис. 14.4). Проприоцептивные афференты (волокна групп I и II) без переключения в заднем роге напрямую идут в передний рог, где формируют возбуждающие синапсы на интернейронах. Ia-афференты также напрямую возбуждают α-мотонейроны (гл. 7). Механорецептивные и ноцицептивные афференты кожи групп II и III по полисинаптическим путям идут в передний рог; немиелинизированные афференты (группа IV) оказывают на эти рефлекторные пути модулирующее воздействие.

**Вегетативные рефлексы** берут свое начало в **боковом роге** спинного мозга (рис. 14.4). Именно сюда приходят тонкие афференты (группы III и IV) терморецепции, ноцицепции и висцерорецепции. В грудопоясничной области эфферентные нейроны бокового рога принадлежат к симпатическому отделу вегетативной нервной системы, в крестцовой области — к ее парасимпатическому отделу (гл. 20).

### *Ствол мозга*

**!** Соматосенсорная обработка сигнала в стволе мозга служит для поддержания состояния бодрствования, запуска дальнейших моторных и вегетативных рефлексов и является отправной точкой нисходящего контроля спинного мозга.

**Супраспинальные рефлексы.** Многие **вегетативные и моторные рефлексы** включаются не в спинном мозге, а в ядрах ствола мозга. К моторным ядрам ствола мозга относятся красное ядро, латеральное вестибулярное ядро и частично ретикулярная формация (гл. 7). К вегетативным ядрам ствола мозга относятся многочисленные части ретикулярной формации и парабрахиальное ядро (гл. 20). Здесь восходящие пути спинного

мозга встречают второй сигнальный путь висцерорецепции (ядра блуждающего и языкоглоточного нервов). Тела афферентов блуждающего нерва лежат в узловатом ганглии, а их первое переключение — в ядре одиночного пути. Оттуда идут проекции к таламусу и гипоталамусу.

**Неспецифическая сенсорная система.** Ретикулярная формация ствола мозга тоже содержит восходящую ретикулярную активирующую систему (ВРАС). Эти ядерные области относятся к **неспецифической сенсорной системе**, в которую приходят проекции от различных сенсорных путей, в т. ч. слуховой тракт (разд. 9.5) и придаточный путь спиноталамической системы (**спиноретикулярный тракт**). Неспецифическая сенсорная система опосредует реакцию пробуждения (*arousal*) и управляет **ритмом сна и бодрствования**. Эти функции реализуются через восходящие пути к таламусу, в основном к неспецифическим интраламинарным ядрам таламуса.

**Нисходящий контроль.** Ретикулярная формация содержит также норадренергические (*locus coeruleus*) и серотонинергирческие ядра (**ядро шва**), которые служат отправными точками нисходящих путей к задним рогам спинного мозга. Эти ядра получают ноцицептивные входы через спиноретикулярный тракт. Они опосредуют как **нисходящее торможение**, так и **нисходящую фасилитацию** ноцицептивной системы (разд. 15.4).

**Коротко**

**Функциональные характеристики первого и второго нейронов**

Как лемнискальная, так и спиноталамическая системы состоят из **четырех групп нейронов**. В обеих системах **тело первого нейрона** лежит в **ипсилатеральном** спинальном или гассеровом ганглии. Периферические аксоны представляют собой либо толстые миелинизированные волокна **групп I и II с корпускулярными нервными окончаниями** (проприоцепция, механорецепция), либо тонкие миелинизированные или немиелинизированные волокна **групп III и IV со свободными нервными окончаниями** (терморецепция, ноцицепция, висцерорецепция).

Будучи первично чувствующей клеткой, первый нейрон кодирует соматосенсорный стимул вначале в виде генераторных **потенциалов (трансдукция)**, а затем — **потенциалов действия (трансформация)** для передачи возбуждения в ЦНС. Там центральные отростки первого нейрона в качестве пресинаптических нервных окончаний высвобождают медиатор **глутамат**, который в свою очередь подвергается модуляции посредством **пресинаптического торможения**.

**Тело второго нейрона** тоже лежит ипсилатерально либо в **ядрах заднего столба** (лемнискальная система) либо в **заднем роге** спинного мозга (спиноталамическая система). Здесь синаптические входы от первого нейрона интегрируются с сигналами из **нисходящих путей**. Аксоны второго нейрона **переходят** на контралатеральную раздражителю сторону и передают возбуждение к третьему нейрону в таламусе (**специфическая сенсорная система**). Через спиноретикулярный тракт и восходящую ретикулярную активирующую систему они также могут запускать реакцию пробуждения (**неспецифическая сенсорная система**).

Первый и второй нейроны являются также элементами **моторных** и **вегетативных рефлекторных дуг**, которые активируются в спинном мозге или стволе мозга.

### *Третий нейрон: соматосенсорный таламус*

**!** Соматосенсорные таламические ядра располагаются между моторными ядрами таламуса и слуховыми и зрительными ядрами таламуса и образуют его вентробазальную часть.

**Латеральный таламус. Специфические таламические ядра** обладают реципрокными возбуждающими связями с топографически точно расположенными частями коры головного мозга (**рис. 14.6**A). В зависимости от расположения соответствующих зон коры соматосенсорный таламус находится между моторными и слуховыми и зрительными таламическими ядрами и образует **вентробазальную часть** таламуса. У приматов соматосенсорный таламус подразделяют на вентральное заднелатеральное ядро (VPL), вентральное заднемедиальное ядро (VPM) и заднее нижнее вентральное ядро (VPI). **VPL** и **VPM** проецируют к **первичной соматосенсорной коре** в постцентральной извилине (SI). **VPI** проецирует ко **вторичной соматосенсорной коре** в теменной покрышке. Эти ядра принимают возбуждающие входные сигналы как из лемнискальной системы (проприоцепция, механорецепция), так и из спиноталамической системы (терморецепция и ноцицепция). **Ноцицептивные** и **терморецептивные нейроны** находятся в вентробазальном таламусе, в основном в его вентральной и каудальной областях. Эта область называется **VMpo** (вентральное медиальное ядро, задняя часть). VMpo проецирует в дорсальные части островковой коры и опосредует функции терморецепции, ноцицепции и висцероцепции.

**Медиальный таламус.** Ноцицептивные пути, кроме того, иннервируют так называемые медиальные таламические ядра. К ним относится, с одной стороны, проекция в относящуюся к лимбической коре поясную извилину через **специфическое MD-ядро таламуса** (медиальное дорсальное ядро), с другой стороны, проекция в рамках ВРАС к **неспецифическим интраламинарным ядрам таламуса CL** (центральное латеральное ядро) и **Pf** (парафасцикулярное ядро).

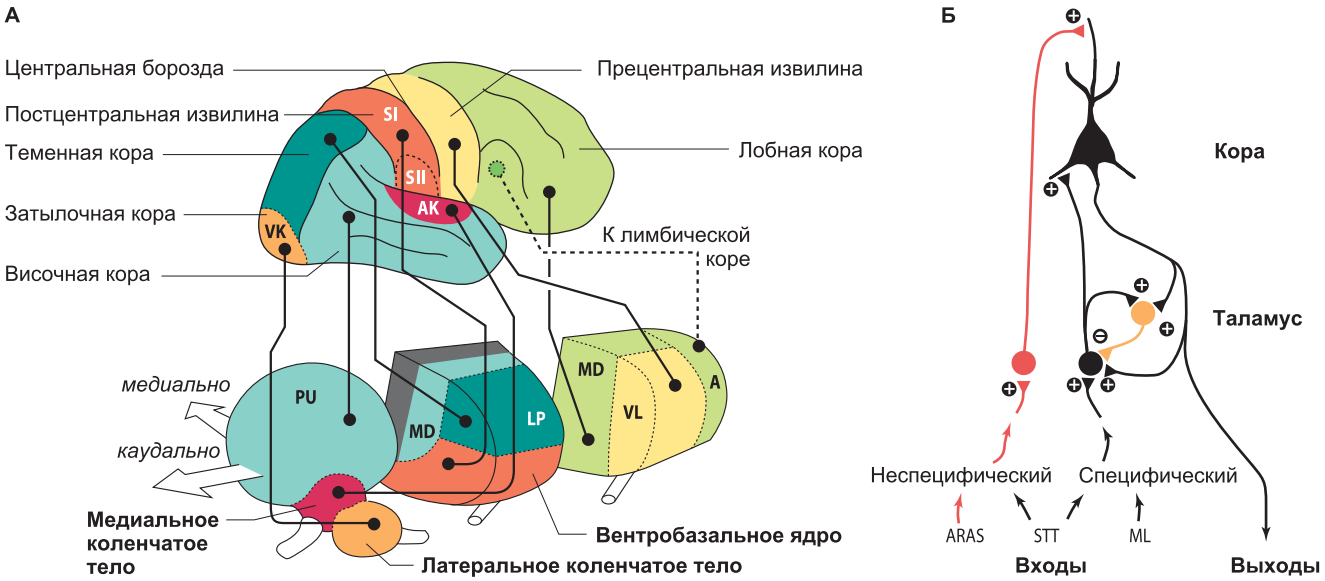



**Рис. 14.6. Таламус и кора головного мозга. А.** Топографическое расположение специфических ядер таламуса по отношению к соответствующим областям коры головного мозга. Ретикулярное ядро таламуса образует тонкий нейронный слой, который латерально окружает оставшуюся часть таламуса (не отмечено). *Красный*, *охра*: специфические сенсорные ядра; *желтый*: специфические моторные ядра; *зеленый*: ассоциативные ядра; *серый*: неспецифические ядра; A — переднее ядро; AK — слуховая кора; LP — латеральное заднее ядро; MD — медиальное дорсальное ядро; PU — подушка таламуса; VL — вентральное латеральное ядро. **Б.** Таламокортикальные нейронные связи. *Черный*: проекция из специфических ядер таламуса с топографически точным расположением в слой 4 соответствующей части коры и обратная проекция от коры к таламусу; *желтый*: ингибиторные нейроны ретикулярного ядра таламуса; *красный*: проекция из неспецифических ядер таламуса в поверхностные слои коры; ML — медиальный лемниск; STT — спиноталамический путь; ARAS — восходящая ретикулярная активирующая система

**Соматотопия таламуса.** Нейроны в VPL и VPM имеют небольшие рецептивные поля, которые отображают кожу соматотопически. Зона лица расположена медиально (в VPM), туловище и конечности — латеральнее (в VPL), а наиболее латерально лежит зона, соответствующая ногам. Нейроны в VPI и VMpo также демонстрируют соматотопическое расположение.

**Реципрокное таламокортикальное включение.** Глутаматергические проекционные нейроны специфических **соматосенсорных таламических ядер** проецируют информацию соматотопически в 4-й слой ассоциированной с ними соматосенсорной коры (фокально возбуждая и дивергентно затормаживая). На своем пути они, кроме того, возбуждают тормозные нейроны ретикулярного таламического ядра через коллатерали аксонов (рис. 14.6Б). Обратная проекция от ретикулярного таламического ядра к специфическим таламическим ядрам пространственно менее специфична и потому приводит к **латеральному торможению**, что используется для **усиления контраста** (разд. 13.5). Помимо этого специфические ядра таламуса подвергаются **нисходящему контролю** со стороны соответствующих областей коры. Обратная проекция от соматосенсорной коры к специфическому таламусу, с одной стороны, напрямую возбуждает его, с другой стороны, косвенно затормаживает через ретикулярное таламическое ядро. **Неспецифические таламические ядра** проецируют в поверхностные слои коры.

**Сон и бодрствование.** Как и во всех специфических таламических ядрах, соматосенсорные нейроны имеют **два функциональных состояния**: в относительно деполяризованном состоянии они демонстрируют **тонический паттерн возбуждения**, который модулируется входящими сигналами и передает сенсорную информацию в кору головного мозга (бодрствование). В состоянии относительной гиперполяризации для них характерен **ритмический паттерн возбуждения**, который не модулируется входящими сигналами (функциональная деафферентация коры головного мозга во сне).

## *Четвертый нейрон: соматосенсорная кора*

! Соматосенсорные области коры расположены в постцентральной извилине, задней теменной коре, теменной покрышке над сильвиевой щелью и островковой коре. Здесь происходит идентификация, распознавание формы и локализация соматосенсорных стимулов. Области играют решающую роль в осознанном восприятии раздражения.

**Первичная соматосенсорная кора (SI).** Первичная соматосенсорная кора расположена в постцентральной извилине (**рис. 14.7**). Рецептивные поля нейронов в первичной соматосенсорной коре малы и расположены соматотопически (нога медиально, лицо латерально). Отображение контралатеральной половины туловища сильно искажено (**гомункулус**), с преобладанием представительства рта, пальцев рук и ног (рис. 14.5). Величина представительства в первичной соматосенсорной коре пропорциональна не реальному размеру соответствующей области кожи, а **пространственному разрешению осязания** в этой области (рис. 14.8). Нейроны группируются в колонки, расположенные вертикально по отношению к поверхности мозга. Внутри **кортикальной колонки** обнаруживаются однородные рецептивные поля и однородные реакции на раздражение. Первичная соматосенсорная кора состоит из **четырех цитоархитектонически различимых областей** (зона 1, 2, 3, 3a и 3b по Бродманну; рис. 14.7А). Зоны 3b и 1 в основном принимают сигналы от **механорецепторов** кожи. Области 3a и 2 в основном получают **проприоцептивные** входные сигналы. В рамках первичной соматосенсорной коры осуществляются простые этапы распознавания предмета, такие как детекция ориентации контура объекта или направление его движения по поверхности кожи (разд. 14.3). Эфферентные волокна идут к первичной соматосенсорной коре противоположной стороны, вторичной соматосенсорной коре, ассоциативной теменной коре, моторной коре, а также в нисходящем направлении к таламусу, ядрам заднего столба и задним рогам спинного мозга. Если нервные сигналы блокируются на пути к первичной соматосенсорной коре, то возникающее раздражение воспринимается неосознанно. И наоборот, нейронная активность в первичной соматосенсорной коре приводит к соматосенсорному **восприятию**, например при эпилепсии в основе ощущения нет периферического входного стимула (см. 14.1).

### 14.1. *Фокальные сенсорные приступы*

Сенсорные впечатления возникают в мозге, а не в органах чувств. Как показывает следующий случай, мозг может вырабатывать сенсорные впечатления даже без внешнего стимула.

Мальчик 6 лет вечером во время засыпания почувствовал в левой руке покалывающие ощущения, которые вскоре распространились от руки к лицу. В течение некоторого времени рука оставалась онемевшей. На обследовании у педиатра было выявлено нормальное неврологическое состояние с нормальными рефлексами, нормальной чувствительностью и соответствующим возрасту умственным развитием. На ЭЭГ были обнаружены спайки и резкие волны в правой центральной области, рядом с зоной соматосенсорной коры, соответствующей руке. При лечении карбамацепином (блокатором натриевых каналов) неприятные ощущения исчезли.

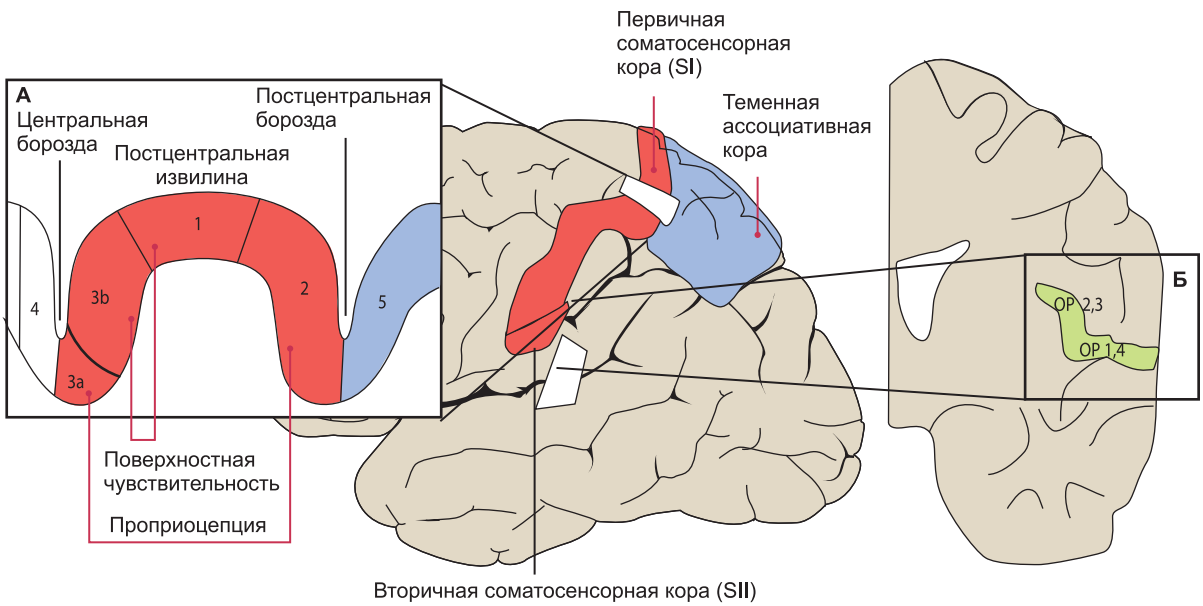



**Рис. 14.7. Соматосенсорные области коры головного мозга человека. А.** Сагиттальный разрез первичной соматосенсорной коры (SI) в постцентральной извилине с областями 3a, 3b, 1 и 2 (цитоархитектоническое деление по Бродманну; рис. 8.1). **Б.** Коронарный срез вторичной соматосенсорной коры (SII) в теменной области выше латеральной извилины с областями OP1–OP4 (цитоархитектоническое деление по Циллесу). Другие соматосенсорные области находятся в ассоциативной теменной коре (зона 5 и 7 по Бродманну). *Красный*: SI; *зеленый*: SII; *синий*: задняя теменная кора

В этом случае речь идет о фокальном церебральном нарушении со спонтанными синхронными разрядами пирамидных клеток в соматосенсорной коре, так называемых приступах Джексона (названных в честь Хьюлингса Джексона, 1835–1911). Прогноз при такой форме эпилепсии благоприятен; часто после полового созревания никакого лечения не требуется.

**Вторичная соматосенсорная кора (SII).** Вторичная соматосенсорная кора расположена в теменной покрышке (рис. 14.7Б) над сильвиевой щелью. У большинства людей она полностью скрыта в глубине извилины и поэтому не может быть представлена при изображении мозга сбоку. Рецептивные поля нейронов во вторичной соматосенсорной коре имеют соматотопическую структуру, причем ноги отображаются медиально вблизи островковой коры, а лицо — латерально вблизи поверхности мозга. Таким образом, лицевые области первичной и вторичной соматосенсорной коры оказываются расположенными непосредственно вблизи друг от друга. В окружении вторичной соматосенсорной коры различают несколько других полных соматотопических представительств тела. Число и функции этих многочисленных зон до сих пор однозначно не определены. Некоторые нейроны обладают двусторонними рецептивными полями. Многие нейроны во вторичной соматосенсорной коре кодируют **форму осязаемых объектов**.

**Задняя теменная кора.** Задняя теменная кора (зоны 5 и 7 по Бродману) относится к ассоциативным соматосенсорным областям. Многие нейроны этой зоны реагируют как на раздражение кожи, так и на зрительные стимулы. Наряду с идентификацией местоположения стимула предоставляется информация для управления моторикой. Эта область важна для коркового представительства **схемы тела**, т. е. субъективной картины свойственной телу формы и его принадлежности себе. Повреждения в этой области приводят к **геминеглекту** контралатеральной стороны, т. е. к отсутствию ее восприятия в пространстве; это касается как контралатеральной половины тела, так и внешних стимулов с контралатеральной стороны внешнего пространства (разд. 12.3, 18.11).

**Островковая кора.** Островковая кора — самостоятельная доля коры головного мозга, которая полностью спрятана в его глубине. В средней дорсальной части островка обнаружены проекционные клетки многочисленных соматосенсорных путей, в основном терморецепции, ноцицепции и висцероцепции. Это интерпретируется как центральное представительство **внутреннего состояния организма**. У островковой коры есть нейронные проекции в **лимбическую систему**.

### *Особенности системы тройничного нерва*

**!** В области головы (исключение: верхний шейный дерматом на затылке) соматосенсорные функции опосредуются V парой черепных нервов (тройничный нерв).

**Механорецепция, терморецепция и ноцицепция.** Ганглий тройничного нерва, аналогично спинальным ганглиям, содержит псевдоуниполярные нейроны, которые являются первыми нейронами соматосенсорного тракта. Синапс со вторым нейроном для **механорецептивных путей** расположен в ипсилатеральном **ядре глубокой чувствительности тройничного нерва** в варолиевом мосту, для **путей терморецепции** и **ноцицепции** — в ипсилатеральном **каудальном подъядре** спинального ядра тройничного нерва (в верхней части шейного отдела спинного мозга). От обоих ядер идут проекции к контралатеральному соматосенсорному таламусу в вентральное заднемедиальное ядро (VPM), где находится третий нейрон. Спинальное ядро тройничного нерва функционально соответствует заднему рогу спинного мозга и проецирует в таламус, а оттуда — в ретикулярную формацию. Четвертый нейрон лежит в коре головного мозга, в наиболее латеральной части постцентральной извилины (рис. 14.5).

**Проприоцепция и висцерорецепция. Проприоцепция** жевательной мускулатуры опосредуется необычным сигнальным путем: первый нейрон расположен внутри ЦНС, в **ядре тройничного нерва,** лежащем глубоко внутри черепа (**в среднем мозге**). В качестве аналога **висцерорецепции** в системе тройничного нерва можно привести иннервацию мозговых оболочек. Она представлена в спинальном тройничном ядре, что имеет значение при головных болях. Поскольку система тройничного нерва простирается от шейного отдела спинного мозга до среднего мозга, это может приводить к очень тяжелым функциональным нарушениям при инфарктах или других повреждениях в данной области.

**Коротко**

**Функциональные свойства третьего и четвертого нейронов**

**Тело третьего нейрона** как в лемнискальной, так и в спиноталамической системе находится **в контралатеральном вентробазальном таламусе**. Здесь передача сигнала в зависимости от состояния сна или бодрствования может блокироваться восходящей ретикулярной активирующей системой **(ВРАС)**. За счет тормозного ГАМКергического влияния ретикулярного ядра таламуса происходит **контрастирование** (латеральное торможение).

**Четвертый нейрон** лежит в контралатеральных **соматосенсорных областях коры** (первичная и вто-

ричная соматосенсорная, задняя теменная и островковая кора). В **первичной соматосенсорной коре** осуществляются первые этапы **распознавания предмета** (ориентация контура, направление движения).
**Вторичная соматосенсорная кора** принимает участие в **тактильном распознавании объекта**. Локализация стимула осуществляется задней теменной корой. Для **осознанного восприятия стимула** предположительно требуется распределенная активность во всей соматосенсорной сети. Через **нисходящие пути** кора головного мозга может модулировать обработку входных стимулов, например в рамках **избирательного внимания**.

## 14.3. Механорецепция

### *Сенсорные функции механорецепции*

**!** С помощью подушечек пальцев, губ и языка мы распознаем предметы, ощущая их с высоким пространственным разрешением (0,5–1 мм). На всей поверхности тела мы можем детектировать легкие касания и их направление. Ладони рук и стопы ног особенно чувствительны к вибрациям около 100–200 Гц; при этом достаточно амплитуды колебаний менее 1 мкм.

**Свойства механорецепции.** Механорецепция передает такие виды ощущений, как давление, касание и вибрация.

**Локальное давление.** При стимуляции с помощью **статистического давления** можно определить порог интенсивности и порог пространственного различения (**рис. 14.8**). **Порог интенсивности** особенно низок на лице, проксимальных отделах конечностей и туловище. Наиболее высокие значения порога на подушечках пальцев и особенно стоп обуславливаются сильным ороговением кожи. Для **порога пространственного различения** характерно другое распределение: здесь наиболее низкие значения порога свойственны коже языка, губ и подушечек пальцев (0,5–1 мм), тогда как в области туловища они особенно высоки (40 мм). Несмотря на сильное огрубление подушечек пальцев ног порог пространственного различения там ниже, чем на туловище. Области с особенно низким порогом пространственного различения (язык, губы и подушечки пальцев рук) называют по аналогии со зрительной системой **тактильной «центральной ямкой»** из-за высокого пространственного разрешения; благодаря этому мы можем распознавать **форму** предметов посредством **осязания**. Другие области кожи не выполняют эту функцию, за исключением рудиментарной осязательной функции подушечек пальцев ног. У новорожденных на первом месте стоит осязание языком и губами. Маленькие дети иссле-

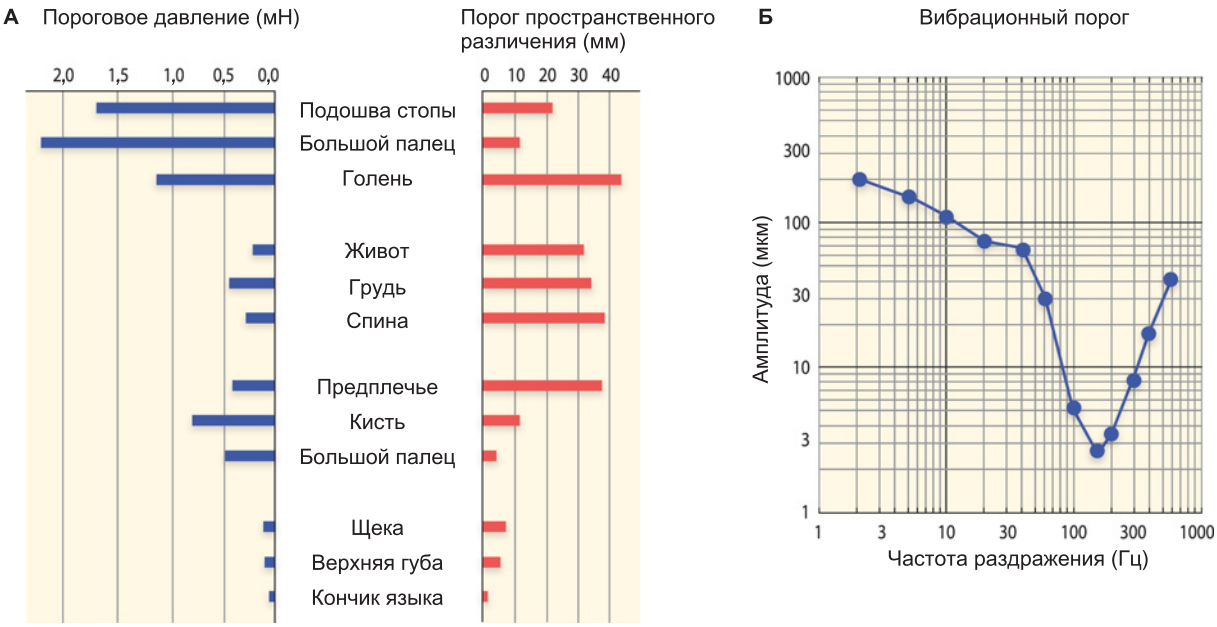



**Рис. 14.8. Сенсорные функции механорецепции. А.** Порог давления (*синий*): минимальная сила, которую замечает испытуемый; порог пространственного различения (*красный*): минимальное расстояние между двумя краями предмета, которые воспринимаются раздельно. Эти пороги имеют различное распределение на поверхности тела. **Б.** Порог вибрации: минимальная амплитуда движения поверхности кожи из-за синусоидального колебательного раздражения различных частот. Порог вибрации сильно зависит от частоты; даже неподготовленные испытуемые в оптимальном диапазоне частот обнаруживают колебания с амплитудой, равной нескольким микрометрам; показания измерений с подушечки пальца

дуют окружающий мир одновременно пальцами и глазами. Таким образом, зрительная и соматосенсорная системы способствуют изучению общего **масштаба окружающего мира**, что необходимо и для **управления моторикой**. Из-за более высокого пространственного разрешения языка по сравнению с пальцами рук объекты во рту кажутся нам вдвое больше, чем они есть на самом деле.

**Касание подвижными раздражителями.** Плохое пространственное разрешение туловища имеет значение только при одновременном применении статических стимулов, разнесенных в пространстве (симультанный пространственный порог). При разнесенном во времени **касании** в двух местах (сукцессивный пространственный порог) или при поглаживании кожи пространственное разрешение лучше, и может распознаваться даже направление движения (ползающая по коже муха точно локализуется). Благодаря осязанию можно даже узнать число, написанное ватной палочкой на тыльной стороне руки (**стереогнозия**).

**Вибрации.** Способность кожи ощущать вибрации поражает своей высокой чувствительностью: тренированные испытуемые распознают колебания **амплитудой менее 1 мкм**. **Порог ощущения вибрации**, однако, является таким низким только при частотах **100–200 Гц**; ниже и особенно выше этого диапазона он резко возрастает в несколько раз. Вибрационные стимулы **локализуются слабо**. Предполагается, что колебания земли, ощущаемые подошвами ног, могут предупреждать о приближении крупного и потенциально опасного существа; при лазании нечто похожее происходит при ощущении колебаний ладонями. Чувство вибрации важно для распознавания текстуры ощупываемых поверхностей.

### *Нейронная основа механорецепции*

**!** Четыре гистологически идентифицируемых типа корпускулярных нервных окончаний в коже соответствуют четырем типам механорецепторов, различимым функционально по скорости адаптации и величине рецептивных полей. Соматосенсорные области коры выполняют различные задачи при распознавании тактильных образов.

**Гистология механорецепторов.** В коже подушечек пальцев, лишенной волосяного покрова, можно функционально различить **четыре типа механорецепторов**, каждый из которых имеет свои корпускулярные нервные окончания (**табл. 14.3**, **рис. 14.9**). Они различаются по двум свойствам: скорости адаптации при постоянном давлении и величине рецептивных полей (**рис. 14.10**).

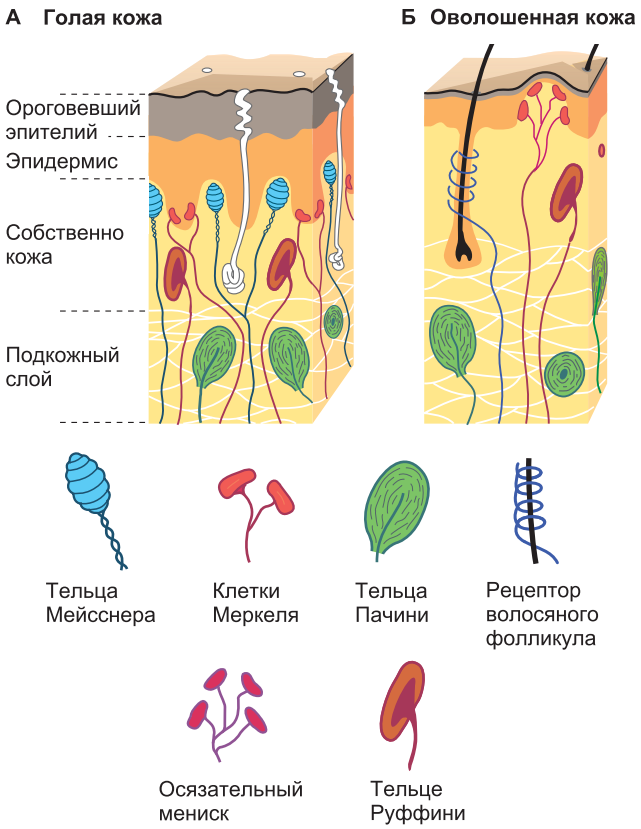



**Рис. 14.9. Гистология механорецепторов кожи.** **А.** Лишенные волос ладони, стопы и губы. Тельца Мейсснера и клетки Меркеля лежат в поверхностных слоях, тельца Пачини и тельца Руффини глубоко в коже. **Б.** Покрытая волосами кожа остальной поверхности тела. Осязательные пластинки функционально соответствуют клеткам Меркеля, рецепторы волосяных фолликулов — тельцам Мейсснера

**Таблица 14.3.** Механорецепторы кожи

| Тип | Адаптация | Адекватный раздражитель | Рецептивное поле | Нервное окончание | Расположение |
|---|---|---|---|---|---|
| SA1 | Медленная | Вертикальное давление | Маленькое | Тельца Меркеля | Базальный слой эпидермиса |
| SA2 | Медленная | Боковое растяжение | Большое | Тельца Руффини | Дерма |
| RA | Быстрая | Скорость | Маленькое | Тельца Мейсснера | Апикальная дерма |
| PC | Очень быстрая | Ускорение | Большое | Тельца Пачини | Подкожный слой, брыжейка |

SA — медленная адаптация; RA — быстрая адаптация; PC — тельца Пачини.

**Скорость адаптации.** Оба медленно адаптирующихся типа механорецепторов SA1 и SA2 проявляют статическую реакцию после адаптации; при прекращении стимуляции прекращается и их активность (рис. 14.10А). Они функционируют как **пропорционально-дифференциальные датчики** (разд. 13.3); только пропорциональные датчики

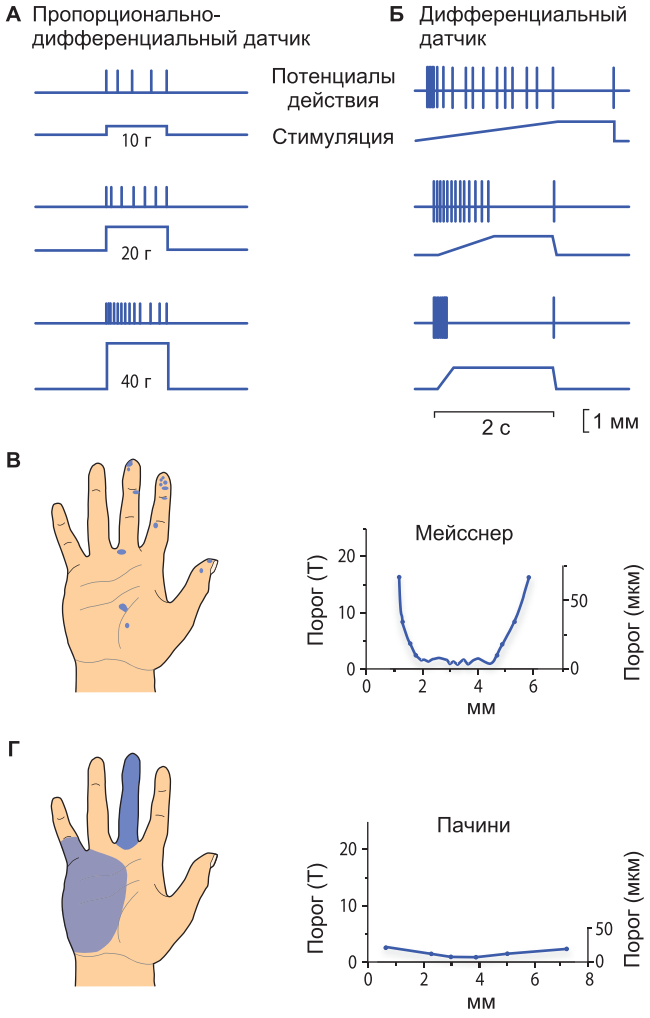



**Рис. 14.10. Функциональные свойства механорецепторов кожи. А.** Медленно адаптирующиеся механорецепторы. При применении прямоугольных стимулов частота потенциалов действия во время раздражения снижается, однако в конце отличается от нуля и пропорциональна интенсивности стимула. **Б.** Быстро адаптирующиеся механорецепторы. При применении стимулов с изменяющейся интенсивностью частота потенциалов действия пропорциональна изменению силы раздражения во времени (угол наклона). При постоянной интенсивности стимула она быстро и полностью адаптируется (нет потенциалов действия во время фазы плато). **В.** Небольшие рецептивные поля поверхностных механорецепторов. **Г.** Крупные рецептивные поля глубоких механорецепторов. *Синяя область*: рецептивное поле является областью кожи, из которой адекватные стимулы достигают нервного окончания и могут вызвать возбуждение. Оно всегда больше, чем само нервное окончание

в кожной механорецепции не встречаются. Поэтому наше ощущение давления адаптируется, и ношение одежды, например, воспринимается только при движении. Оба быстро адаптирующихся механорецептора RA и PC не способны генерировать статический ответ, поэтому являются исключительно **дифференциальными датчиками** (рис. 14.10Б). Интересно, что каждое изменение давления, независимо от направления изменения, приводит к активации, которая, например, различается по компоненте дифференциального ответа рецепторов. RA-рецепторы служат сенсорами скорости, а PC-рецепторы — ускорения; потому они различаются по скорости адаптации.

**Величина рецептивных полей.** SA1-рецепторы имеют маленькие рецептивные поля (диаметром 3 мм), поэтому они реагируют только на стимулы давления, действующие перпендикулярно к коже. Поскольку SA2-рецепторы реагируют на поперечное растяжение кожи, их рецептивные поля большие (диаметром 3 см). Рецептивные поля RA-рецепторов так же малы, как и поля SA1-рецепторов (рис. 14.10В). PC-рецепторы расположены в подкожном слое, однако они крайне чувствительны; из этого следует вывод, что их рецептивные поля очень велики (рис. 14.10Г). Механорецепторы кожи не демонстрируют спонтанную активность без внешних раздражителей. Только в случае SA2-рецепторов может наблюдаться кажущаяся спонтанная активность, если положение сустава приводит к растяжению кожи в пределах рецептивного поля.

**Пространственное разрешение осязания.** SA1-рецепторы и RA-рецепторы благодаря небольшим размерам рецептивных полей обеспечивают наиболее точную информацию для **пространственной дискриминации** механорецепции. Их **плотность иннервации** особенно высока на подушечках пальцев рук (**рис. 14.11**А), тогда как SA2-рецепторы и PC-рецепторы распределены равномерно по всей руке. SA1-рецепторы реагируют сильнее, когда край предмета находится в пределах их рецептивного поля, чем при контакте только с ровной поверхностью. Благодаря этой особенности SA1-рецепторы важны для **распознавания объектов**. Наряду с плотностью периферической иннервации величина коркового представительства в **первичной соматосенсорной коре** тоже играет роль в различиях в пространственном разрешении механорецепции областей кожи (рис. 14.5Б).

**Форма кодирования при осязании.** От периферических SA1-рецепторов до кортикальных нейронов в SI (область 3b) сохраняется представительство поверхности кожи «от точки к точке» и точное представление осязаемого объекта (рис. 14.11Б). Внутри субрегионов первичной соматосенсорной коры свойства рецептивных полей становятся сложнее; некоторые нейроны, например, избирательно реагируют на определенную ориентацию

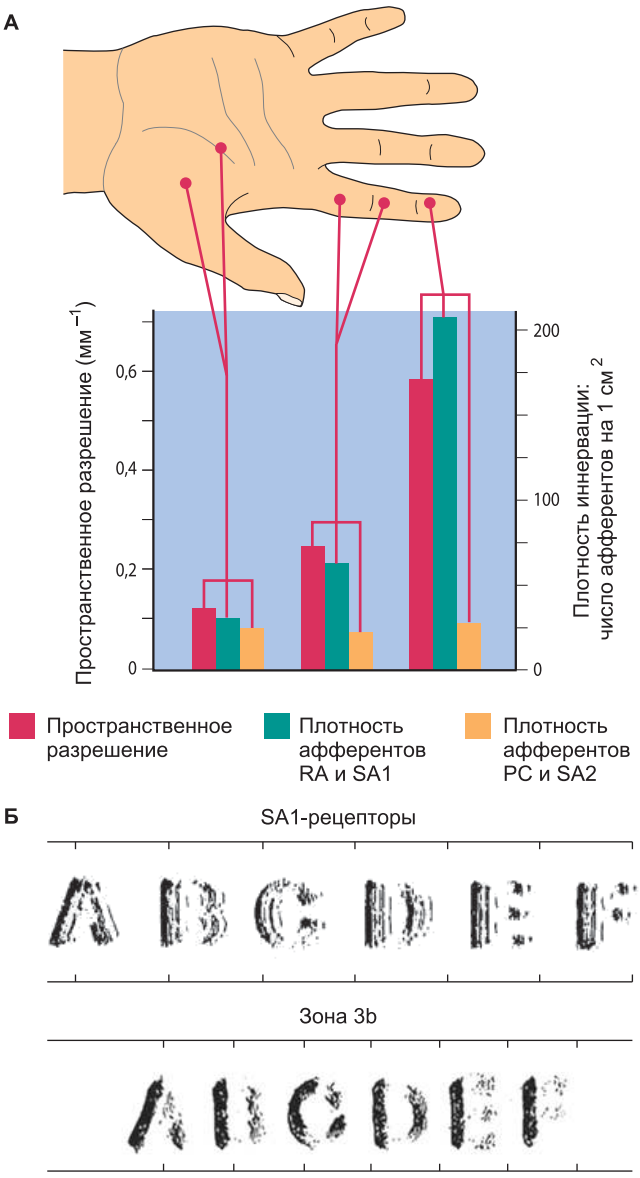



**Рис. 14.11. Пространственное разрешение и кодирование формы осязания. А.** Пространственное разрешение осязания (*красный*: обратный показатель порога пространственного различения) коррелирует с плотностью иннервации механорецепторов, обладающих небольшим рецептивным полем (*зеленый*: SA1, RA), но не с плотностью иннервации механорецепторов, обладающих большим рецептивным полем (*желтый*: SA, PC). (По данным: Vallbo и Johansson, 1984.) **Б.** Кодирование пространственных паттернов в периферических SA1-рецепторах и нейронах первичной соматосенсорной коры (зона 3b). Для получения этого изображения буквы алфавита, выполненные в виде выступающих фигур на поверхности барабана, сканировались рецептивным полем периферического или кортикального нейрона в горизонтальном направлении. Каждая точка соответствует потенциалу действия. Из-за размеров букв было необходимо сделать много таких ощупывающих движений. Это изображение эквивалентно пространственному представлению формы в регулярном растре периферических рецепторов или кортикальных нейронов

контура, независимо от его положения в рецептивном поле. Таким образом, кортикальные нейроны в большей степени представляют **абстрактные признаки объекта**, но не отдельный участок на поверхности ладони. С выделения отдельных признаков объекта начинается **распознавание предмета**. Дальнейшие этапы тактильного распознавания объектов («что?») осуществляются во **вторичной соматосенсорной коре** как часть **вентрального пути** обработки сигнала. Это распознавание предмета происходит аналогично распознаванию в зрительной системе, о которой известно уже больше деталей (разд. 18.11).

**Кодирование движения при осязании.** Соответствующую информацию для этих целей в ЦНС поставляют прежде всего RA-рецепторы. В зоне 1 первичной соматосенсорной коры находятся **чувствительные к движениям нейроны** (рис. 14.12). Они слабо реагируют на статическую стимуляцию давлением в пределах их рецептивного поля. Однако, если стимул перемещается по поверхности кожи, нейроны избирательно реагируют на определенное направление движения, вне зависимости от того, к какой части рецептивного поля прикладывается этот подвижный стимул. Дальнейшая обработка информации для локализации тактильных раздражителей («где?») происходит в **задней теменной коре** (зоны 5 и 7). Эта область является частью **дорсального пути** обработки сигнала, в котором также происходит конвергенция соматосенсорных и зрительных входов.

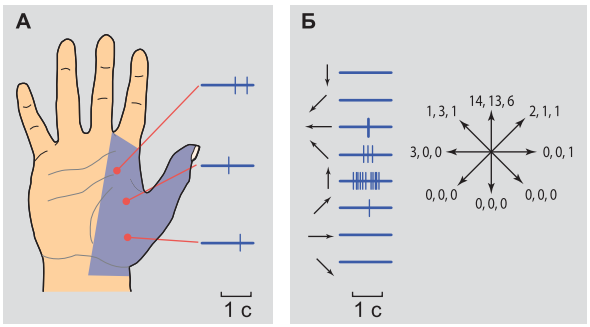



**Рис. 14.12. Чувствительный к движению нейрон в первичной соматосенсорной коре (зона 1). А.** Статический стимул давления (места стимуляции помечены *красным*) вызывают во всем рецептивном поле на подушечке большого пальца лишь незначительные реакции (каждый вертикальный штрих в правой части изображения соответствует потенциалу действия). **Б.** *Слева*: при закрашивании рецептивного поля число потенциалов действия зависит от направления движения (*стрелки*), независимо от положения стимулов в рецептивном поле. *Справа*: движения в направлении от проксимальной части к дистальной вызывают наиболее сильный ответ (*цифры*: число потенциалов действия в зависимости от стимуляции, три повторения стимуляции на направление). (По данным: Huvärinen и Poranen, 1978.)

**Периферическое кодирование вибрационных стимулов.** РС-рецепторы реагируют особенно сильно на **вибрационные раздражители** частотой 100–200 Гц. За порог принимают амплитуду колебаний, при которой афферентное нервное волокно генерирует только один потенциал действия за колебательный период; при более низкой амплитуде ответ может отсутствовать, при более высокой за период колебаний генерируется несколько потенциалов действия. В области максимальной чувствительности **РС-рецепторы** точно кодируют те амплитуды колебаний, которые воспринимаются как вибрация (**рис. 14.13**). Ниже 40 Гц порог возбуждения РС-рецепторов, однако, выше соответствующих порогов ощущения вибрации (рис. 14.8 Б). В этом диапазоне частот афферентные сигналы чувства вибрации обеспечивают **RA-рецепторы**.

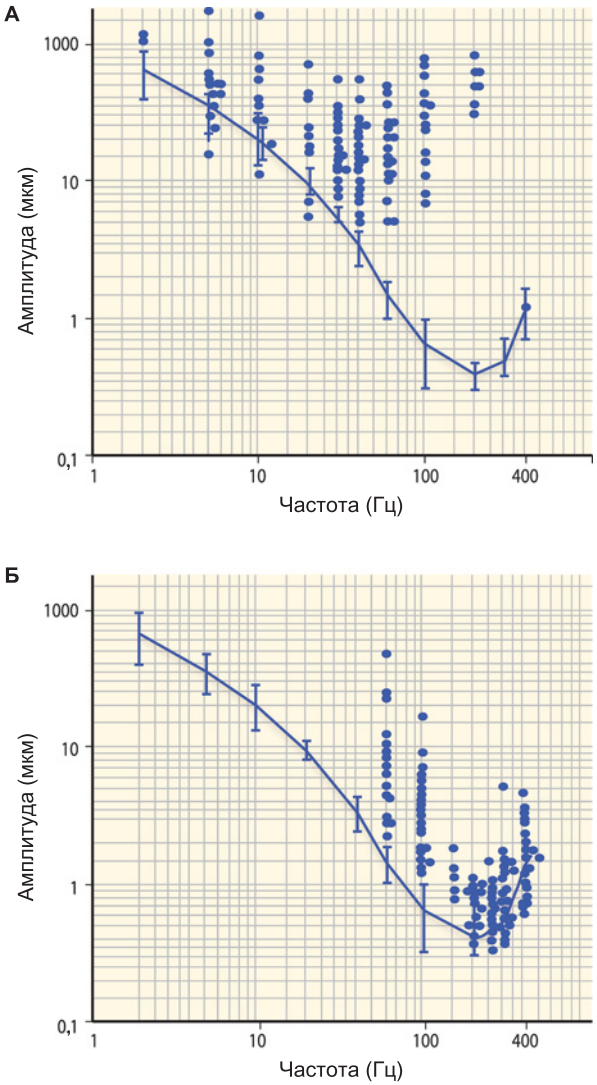



**Рис. 14.13. Кодирование вибрационных стимулов в тельцах Мейсснера (RA) и Пачини (РС). А.** Частотные пороги RA-рецепторов. **Б.** Частотные пороги РС-рецепторов. Каждая точка показывает комбинацию частоты и амплитуды вибрации, при которой в том или ином рецепторе за период колебаний точно возникнет потенциал действия, и, таким образом, осуществляется точная кодировка ритма вибрации. Сплошные линии показывают вибрационные пороги, измеренные у макак-резус, которые обучались распознаванию вибраций

### Коротко

**Сенсорные функции и нейронная основа механорецепции**

С помощью кожной механорецепции мы узнаем пространственные характеристики **осязаемых предметов**, локализуем место и направление **касаний** и воспринимаем **вибрацию**. Четыре функциональных типа периферических механорецепторов соответствуют каждый своему гистологическому типу корпускулярного нервного окончания. **SA1-рецепторы** адаптируются медленно и обладают маленькими рецептивными полями; они позволяют распознавать пространственные детали осязаемых объектов. Эта способность особенно сильно выражена во рту и на подушечках пальцев в силу высокой плотности иннервации и большого кортикального представительства. **SA2-рецепторы** адаптируются медленно и обладают большими рецептивными полями; они избирательно реагируют на тангенциальное напряжение при растяжении кожи и принимают участие в пространственном ощущении положения сустава. **RA-рецепторы** быстро адаптируются и обладают маленькими рецептивными полями; они реагируют только на подвижные раздражители. **РС-рецепторы** адаптируются еще быстрее и имеют большие рецептивные поля; они избирательно реагируют на ускорение, например, при вибрации частотой 100–200 Гц.

В **первичной соматосенсорной коре** форма тактильных объектов представлена в зоне 3b, движущиеся стимулы — в зоне 1. Дальнейшая обработка сигналов распознавания объекта осуществляется во **вторичной соматосенсорной коре** (вентральный путь), в то время как локализация стимула осуществляется в **задней теменной коре** (дорсальный путь).

## 14.4. Проприоцепция

### *Сенсорные функции проприоцепции*

**!** Даже с закрытыми глазами мы всегда твердо знаем, в каком положении находятся наши конечности, и можем точно рассчитать силу, с которой держим предмет. Функции этой соматосенсорной субмодальности необходимы для общей опорной и двигательной моторики.

**Свойства проприоцепции.** Проприоцепция передает такие виды ощущений, как положение, движение и сила.

**Ощущение положения.** Даже с закрытыми глазами мы хорошо информированы о положе-

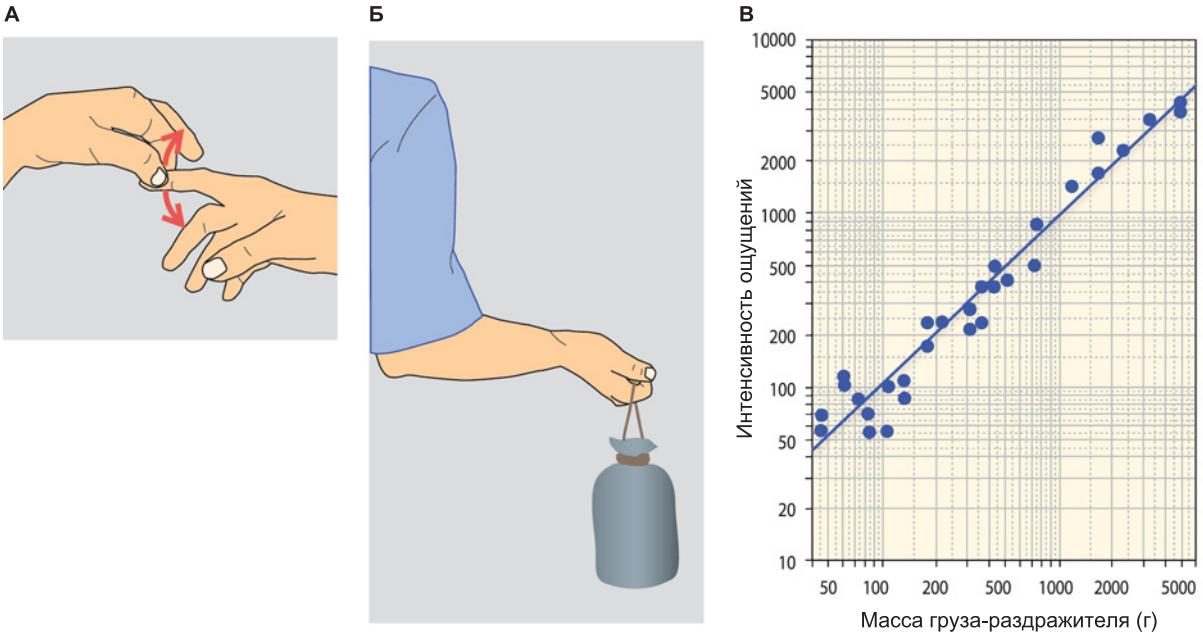



**Рис. 14.14. Сенсорные функции проприоцепции. А.** Проверка чувства положения при пассивном движении суставов. Испытуемый должен с закрытыми глазами определить, в каком положении находится указательный палец. **Б.** Проверка чувства силы с использованием грузов различного веса. Испытуемый должен с закрытыми глазами указать силу ощущений на рациональной шкале (например, в два раза более тяжелый груз указать удвоением числа; контрольное значение: числовое значение «500» при грузе около 500 г). **В.** Субъективная интенсивность ощущений чувства силы описывается степенной функцией Стивенса. Испытуемым были два раза подняты 18 различных грузов. Наклон графика в двойных логарифмических координатах (здесь: 0,98) соответствует показателю степени функции

нии наших суставов. Это можно проверить, если, например, пассивно поместить локтевой сустав в определенную позицию, а затем активно переместить его другой рукой. Чувство положения суставов пальцев рук и ног проверяется с помощью мелких движений в дорсальном, пальмарном или плантарном направлении (**рис. 14.14**А).

**Ощущение движения.** Порог восприятия для чувства движения является функцией угловой скорости движения. Он не различается между активными и пассивными движениями. В проксимальных суставах наблюдаются более мелкие изменения угла (например, 0,2° при 0,3°/с в плечевом суставе), чем в дистальных (например, 1,2° при 12,5°/с в суставе пальца руки).

**Ощущение силы.** Благодаря чувству силы воспринимается мышечное усилие, необходимое для поддержания положения сустава или для выполнения движения (рис. 14.14Б). Порог различения составляет примерно 5% от исходного усилия (**коэффициент Вебера** равен 0,05; гл. 13). Интенсивность стимула кодируется почти линейно в диапазоне около 3 порядков (рис. 14.14В): показатель **энергетической функции по Стивенсу** составляет 1,0. Если требуется измерить вес предметов более точно, то их перемещают, держа в руке, вверх-вниз и, таким образом, используют совместно функции чувств силы и движения.

**Эргорецепция.** Даже если нормальная проприоцепция выходит из строя из-за повреждения лемнискальной системы (см. 14.2), сохраняется **ощущение грубой силы**. Предположительно, оно основывается на температурной чувствительности свободных нервных окончаний в мышце или на их хемочувствительности к метаболитам энергетического обмена. Эти нервные окончания связаны со спиноталамической системой тонкими афферентными волокнами (группы III и IV).

### 14.2. *Жизнь без проприоцепции*

Проприоцепция обеспечивает двигательную систему обратной связью при выполнении моторных команд на всех уровнях. Последствия выпадения обратной связи иллюстрирует следующий пример.

У 19-летнего молодого человека после инфекционного мононуклеоза (железистой лихорадки Пфейффера) развилась сенсорная нейропатия. Тактильные ощущения и проприоцепция во всем теле ниже шеи полностью исчезли. Клиническое обследование показало нормальную мышечную силу. Из-за отсутствия проприоцепции пациент изначально оказался неспособенным двигаться. После 2-летней реабилитации пациент снова научился ходить. Сейчас он работает и выполняет работу по дому. Электромиограмма нормальная, но сенсорная нейрограмма (Aβ-волокна) отсутствует. Лазерные

вызванные потенциалы (разд. 14.8) показывают нормальную ноцицепцию. Каждое движение и даже сохранение положения тела требуют осознанного усилия и зрительной обратной связи о положении тела. Вследствие этого пациент легко утомляется. Нейропатия не изменилась даже через 20 лет, но потеря проприоцепции в значительной степени компенсируется с помощью обучения.

### *Нейронная основа проприоцепции*

**!** Функции проприоцепции основаны на работе мышечных веретен (сенсор длины) и сухожильных органов Гольджи (сенсор силы).

**Афференты суставов. Суставные капсулы** наряду со свободными нервными окончаниями ноцицептивных афферентных волокон III и IV групп (гл. 15) содержат корпускулярные окончания афферентов II группы типа **нервных окончаний Руффини**. Однако рецепторы растяжения в суставных капсулах, так же как и кожные рецепторы SA2, принимают лишь незначительное участие в определении положения сустава. После замены сустава способность ощущать его положение сохраняется, и за это в основном отвечают мышечные афференты (**табл. 14.4**).

**Мышечные афференты.** Скелетная мышца содержит два типа **корпускулярных окончаний**: мышечные веретена и сухожильные органы Гольджи (**рис. 14.15**). **Мышечные веретена** содержат окончания афферентов группы Ia (в основном динамическая реакция на раздражение) и группы II (преимущественно статическая реакция на раздражение). Они расположены параллельно мышечным волокнам и поэтому **информируют о длине** мышцы. **Адекватным стимулом** для них является увеличение длины мышцы. Это датчики **контура регуляции длины**, относящегося к спинальной моторике. **Сухожильные органы Гольджи** содержат окончания афферентов Ib типа и локализованы

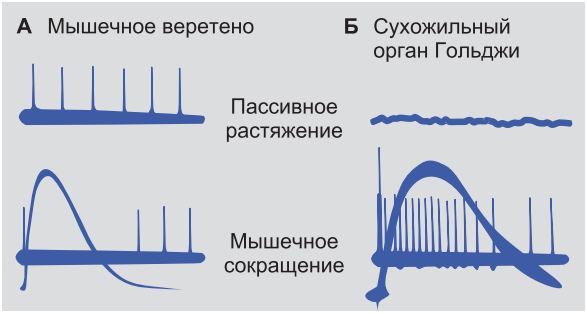



**Рис. 14.15. Функциональные свойства периферических проприорецепторов. А.** Ia-афферент из мышечного веретена активируется легким пассивным растяжением мышцы и не активируется при сокращении мышцы (молчание веретена). **Б.** Ib-афферент из сухожильного органа Гольджи не реагирует на легкое пассивное растяжение, а активируется при незначительном активном сокращении мышцы. Каждый вертикальный штрих соответствует потенциалу действия. Изогнутая линия представляет собой кривую силы при одиночном сокращении. Анатомия мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи представлена на рис. 7.3

в месте перехода от мышцы к сухожилию. Они расположены параллельно мышечным волокнам и сигнализируют о **силе, развиваемой мышцей**. Это датчики регуляторного контура, управляющего силой спинальной моторики, и единственные проприорецепторы, активируемые изометрическими сокращениями. Сухожильные органы Гольджи нечувствительны к пассивному растяжению мышцы и имеют значительно более высокий порог возбуждения, чем мышечные веретена. Ранее им ошибочно приписывали ноцицептивную функцию. При активном сокращении мышцы, однако, их порог возбуждения крайне низок. Это связано с тем, что развиваемая мышцей небольшая сила возникает благодаря максимальному сокращению нескольких соседних двигательных единиц, что возбуждает нервные окончания в месте перехода от мышечного волокна к коллагеновым волокнам. Их **адек-**

**Таблица 14.4.** Проприоцепция: сенсорные окончания и рецепторы

| Тип рецептора | Адекватный стимул | Характеристики ответа | Расположение | Тип волокон | Ощущение |
|---|---|---|---|---|---|
| Первичные окончания мышечных веретен | Растяжение | Динамический и статический | Мышцы | Ia | Движение |
| Вторичные окончания мышечных веретен | Растяжение | Статический | Мышцы | II (Aβ) | Положение |
| Сухожильные органы Гольджи | Активное приложение силы (сокращение мышцы) | Динамический и статический | Сухожилия | Ib | Сила |
| Рецепторы Руффини | Растяжение | Динамический и статический | Сустав | II (Aβ) | Положение |

**ватным стимулом** является **активно развиваемая мышечная сила**. Чувствительность **контура регуляции длины** обусловлена **γ-мотонейронами** (гл. 7, рис. 7.3). При этом чувствительность мышечных веретен устанавливается на таком уровне, что они генерируют потенциалы действия со средней частотой и потому могут сигнализировать о сокращении мышцы посредством снижения уровня активности. Чувствительность **контура регуляции силы** регулируется через **Ib-интернейроны**. Рецепторы Гольджи не являются спонтанно активными.

**Кортикальные проекции.** Проприоцептивные сигналы через **лемнискальную систему** достигают преимущественно зон 3a и 2 в первичной соматосенсорной коре, а также в первичной моторной коре (рис. 14.7). Наряду с осознанным восприятием положения, движения и силы, эти **сигнальные пути** в моторной системе **сообщают направление движения**. Проприоцептивные афференты также проецируют в спиноцеребеллярные пути и обеспечивают **спиноцеребеллум** копией афферентной информации для точного регулирования моторики.

**Коротко**

**Сенсорные функции и нейронная основа проприоцепции**

Благодаря проприоцепции мы воспринимаем **положение** и **движение** суставов, а также **силу сокращения** скелетных мышц. Функции проприоцепции основываются на функциях двух типов периферических рецепторов в мышце: **мышечных веретен** (сенсоры длины) и **сухожильных органов Гольджи** (сенсоры силы). SA2-рецепторы в суставных капсулах и в коже вносят весьма незначительный вклад. В **первичной соматосенсорной коре** проприоцепция представлена в зонах 3a и 2. Проприоцептивные сигнальные пути также обеспечивают обратную связь в **моторной системе** при генерировании усилия и осуществлении движения. После потери нормальной проприоцепции в результате повреждений лемнискальной системы сохраняется ощущение грубой силы (**эргорецепция**).

## 14.5. Терморецепция

### *Сенсорные функции терморецепции*

**!** Даже небольшие изменения температуры кожи ощущаются, если они происходят достаточно быстро. Но за короткое время наше ощущение температуры адаптируется. За пределами диапазона 30–35 °C даже длительная стимуляция вызывает долгое ощущение холода или тепла. Периферическая терморецепция вместе с датчиками температуры в ЦНС управляет терморегуляторным поведением. В зависимости от температуры ядра тела восприятие температуры может быть эмоционально окрашено и давать стимул к действию.

**Статические температурные ощущения.** Терморецепция передает такие качества ощущений как **«тепло»** и **«холод»**. В области нормальной температуры кожи (30–35 °C) ощущение тепла или холода может полностью исчезать в результате адаптации (**«термически нейтральный»**, т. е. ни холодно, ни жарко).

Этот температурный диапазон называется **зоной термической индифферентности** (**рис. 14.16**). За пределами индифферентной зоны появляются длительные статические температурные ощущения. При температуре свыше 45 °C ощущение тепла сменяется тепловой болью, а при температуре ниже 15 °C ощущение холода сменяется болезненным ощущением мороза.

**Динамические температурные ощущения.** Они возникают даже при небольших изменениях температуры в пределах зоны индифферентности. Порог обнаружения охлаждения или нагрева зависит от скорости изменения температуры, площади раздражаемого участка кожи и начальной температуры. Чем быстрее происходит изменение температуры и чем больше стимулируемый участок, тем меньшие изменения температуры могут быть восприняты. Охлаждение лучше воспринимается при низкой начальной температуре, нагрев — при высокой начальной температуре. Тренированные испытуемые могут при оптимальных условиях воспринимать изменение температуры на 0,2 °C.

**Общие ощущения.** В отличие от локализованного восприятия температуры и ее изменений на небольших участках кожи, замерзание и ощущение жары являются нелокализованными общими ощущениями, которые помимо температуры кожи зависят, в частности, от температуры ядра тела. Замерзание воспринимается как неприятное ощущение, при этом вы ищете более теплое место или

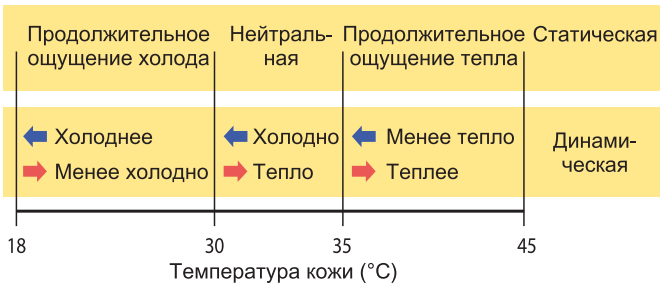



**Рис. 14.16. Сенсорные функции терморецепции.** *Вверху*: статические температурные ощущения. Ниже 30 °C температура кожи воспринимается постоянно холодной, выше 35 °C — теплой. Если температура кожи сохраняется между 30 и 35 °C (зона термической индифферентности) в течение длительного времени, температурные ощущения исчезают в результате адаптации. *Внизу*: динамические ощущения температуры при быстрых изменениях (*стрелки*) можно наблюдать в зоне термической индифферентности и за ее пределами

надеваете более теплую одежду. Эти общие ощущения участвуют в поддержании гомеостаза температуры ядра организма, контролируя терморегуляторное поведение и давая стимул к действию таким образом, что теплоотдача увеличивается при повышенной температуре ядра тела и наоборот (гл. 39). При раздражении большой площади тела температурные ощущения кожи часто имеют аффективную окраску, например освежающая прохлада во время принятия душа после занятий спортом или неприятный холод при ожидании автобуса на остановке.

**Парадоксальные температурные ощущения.** Существуют две терморецепторные галлюцинации. При быстром нагревании кожи до более чем 45 °C возникает временное **парадоксальное ощущение холода**, которое быстро сменяется тепловой болью. Легкое охлаждение также может парадоксально восприниматься как тепло при селективной блокаде волокон А-типа, при некоторых видах полинейропатии и зачастую при рассеянном склерозе (**парадоксальное ощущение тепла**). Эта галлюцинация иногда возникает и у здоровых испытуемых на стопах ног.

### *Нейронная основа терморецепции*

**!** Свободные нервные окончания в коже функционируют как сенсоры холода или тепла. Все они являются пропорционально-дифференциальными датчиками со статическими реакциями в зоне термической индифферентности (30–35 °C) и высокой чувствительностью к небольшим изменениям температуры.

В центральной нервной системе между этими двумя процессами существуют тормозные взаимодействия.

**Периферические терморецепторы.** В коже есть два типа терморецепторов. Оба являются **свободными нервными окончаниями**: их точное расположение в коже (эпидермис или дерма) еще неизвестно. **Холодовые рецепторы** (преимущественно афференты III группы) активируются охлаждением, **тепловые рецепторы** (афференты IV группы) — нагреванием. При постепенном изменении температуры оба типа рецепторов вначале демонстрируют сильное изменение частоты генерации потенциалов действия, которая затем после адаптации приближается к исходному значению, хотя и не достигает его (**рис. 14.17**А и Б). Таким образом, оба типа терморецепторов работают как **пропорционально-дифференциальные датчики**, кодирующие изменение температуры посредством своей дифференциальной (динамической) реакции, а статическую температуру кожи — посредством пропорционального (статического) ответа. Оба типа терморецепторов демонстрируют статические ответы в области нормальной температуры кожи; благодаря этой **спонтанной активности** (без дополнительной стимуляции) их можно опознать при отведении из кожных нервов.

**Кодирование статических температурных ощущений. Статические реакции терморецепторов** имеют максимум: у холодовых рецепто-

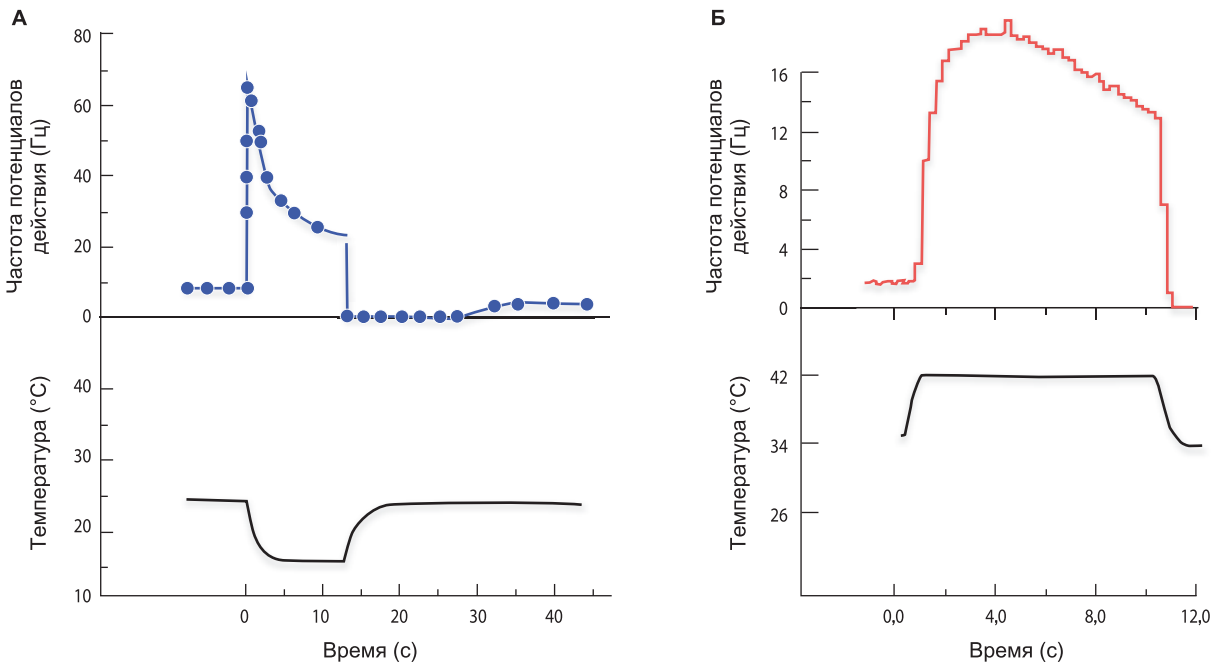



**Рис. 14.17. Функциональные свойства периферических терморецепторов. А.** Статические и динамические реакции холодовых рецепторов на тыльной стороне руки человека (Aδ-волокна, группа III). **Б.** Статические и динамические реакции тепловых рецепторов на поверхности ладони макаки-резус (С-волокна, группа IV)

ров — при 20–25 °С, тепловых — при 40–45 °С (**рис. 14.18**А). Из-за этой формы функции стимул—ответ любая статическая частота генерации потенциалов действия в отдельном терморецепторе может быть вызвана двумя разными температурами (слева и справа от максимума соответственно) и, следовательно, не дает четкой информации об истинной температуре кожи. Только благодаря взаимодействию холодовых и тепловых рецепторов информация становится однозначной: являются ли оба типа терморецепторов активными, находится ли температура в пределах диапазона 30–40 °С. Ниже этого предела статически активны только холодовые рецепторы, выше — только тепловые. Таким образом, ощущение температуры возникает в ЦНС из-за **различий в активности холодовых и тепловых рецепторов**. Оно не является простым отображением поступающих с периферии сигналов, так как в зоне термической индифферентности, где происходит адаптация до полного исчезновения температурных ощущений, оба типа терморецепторов демонстрируют статический ответ на раздражение, однако не адаптируются полностью.

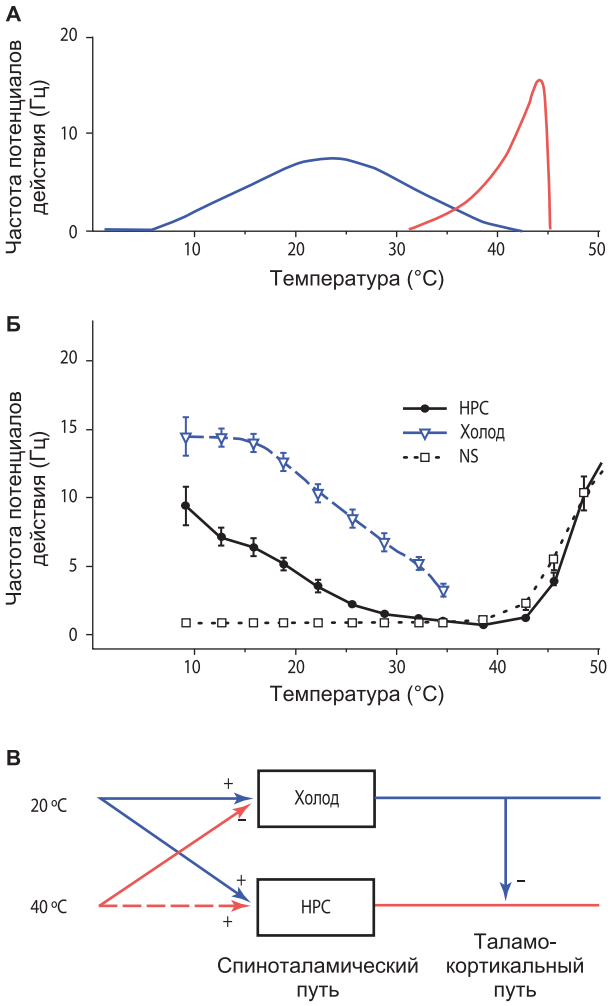



**Рис. 14.18. Функциональные свойства центральных нейронов терморецепции. А.** Исходные сигналы центральных нейронов в спинном мозге: статические реакции периферических терморецепторов (*синие*: рецепторы холода, *красные*: рецепторы тепла). **Б.** Обзор: статические реакции термочувствительных нейронов в пластине I спинного мозга (*cold*: специфические для холода; NS — специфические ноцицептивные; НРС — чувствительные к жаре, холоду и покалыванию: *heat* — *pinch* — *cold*). **В.** Модель взаимосвязей холодовых и тепловых рецепторов с нейронами холода и НРС — нейронами в пластине I и их таламокортикальной проекции

**Центральные нейроны терморецепции.** В **заднем роге спинного мозга** (пластина I) находятся **холодовые** нейроны, которые возбуждаются афферентами холодовых рецепторов и затормаживаются афферентами тепловых (рис. 14.18Б). Эти нейроны могут линейно кодировать температуру кожи в широком диапазоне. Их аксоны проецируют в спиноталамическую систему к **соматосенсорному таламусу**. Оттуда возбуждение передается прежде всего в **дорсальную островковую кору**. Другие нейроны в пластине I активируются как охлаждением, так и нагреванием и таким образом получают конвергентные возбуждающие входы (**НРС-нейроны**: активируются теплом (*heat*), щипком (*pinch*), холодом (*cold*)). Таламокортикальная обработка выходных сигналов этих нейронов тормозится холодовыми нейронами (рис. 14.18В). Поэтому если оба нейрона активируются низкой температурой кожи, доминируют холодовые нейроны и возникает температурное ощущение.

**Нейронная основа парадоксальных температурных ощущений. Парадоксальные холодовые ощущения** возникают при неадекватном раздражении холодовых рецепторов температурой выше 45 °С. Возникновение ощущения тепла объясняют растормаживанием НРС-нейронов: охлаждение может в таком случае парадоксально восприниматься как жара, если отсутствует их торможение. Это происходит на периферии при блокаде миелинизированных афферентов в результате компрессии нервов или при некоторых нейропатиях. Тогда отсутствует активность холодовых нейронов в спинном мозге, опосредуемая афферентами III группы; в то же время НРС-нейроны продолжают возбуждаться чувствительными к холоду афферентами IV группы.

### Коротко

**Сенсорные функции и нейронная основа терморецепции**

С помощью терморецепции мы узнаем **изменения температуры** кожи, в том случае если они происходят достаточно быстро. В пределах **зоны термической индифферентности** (30–35 °С) мы не воспринимаем статическую температуру кожи, потому что температурное ощущение полностью адаптируется; за пределами зоны статическая температура также воспринимается как постоянный холод или тепло.

Функции терморецепции основываются на центральной обработке входных сигналов от двух типов периферических рецепторов с противоположными ответами на раздражение: **холодовые рецепторы** (свободные нервные окончания афферентов III группы) активируются охлаждением, **тепловые рецепторы** (свободные нервные окончания афферентов IV группы) — нагреванием. В коре терморецепция представлена прежде всего в **дорсальной островковой коре**. **Парадоксальное ощущение холода** при сильных тепловых стимулах основывается на неадекватном раздражении холодовых рецепторов. **Парадоксальное ощущение тепла** при холодовых стимулах основывается на центральном растормаживании.

## 14.6. Ноцицепция

### *Сенсорные функции ноцицепции*

! Легкое прикосновение к коже острым предметом (колючкой, коротким волоском) обнаруживается расположенными в эпидермисе ноцицепторами быстрее, чем расположенными глубоко в дерме осязательными механорецепторами.

**Свойства ноцицепции.** Ноцицепция опосредует многочисленные **болевые ощущения**, которые могут быть описаны с помощью определенного перечня слов (MPQ: McGill Pain Questionaire, SES: шкала болевых ощущений). По результатам опытов с селективной блокадой нервов колющая боль приписывается афферентам III группы, жгучая боль — афферентам IV группы. Как кодируются давящая, ноющая боль и другие болевые ощущения, неизвестно, и в отличие от вкусовых ощущений (разд. 19.2) для чувства боли до сих пор нет четко определенного перечня основных качеств. Кроме того, ноцицептивной системой опосредуется и ощущение зуда. Не все обусловленные ноцицептивной системой ощущения обязательно идентифицируются как боль: **«едкий запах»** и **«острый вкус»** ощущаются благодаря ноцицептивной чувствительности слизистых оболочек, **острота вязальной спицы** или **колючесть шерстяной ткани** ощущаются благодаря ноцицептивной чувствительности кожи (гл. 15).

**Пространственное разрешение. Пространственное разрешение** ноцицепции на определенных участках кожи столь же высоко, как и разрешающая способность механорецепции (порог пространственного различения составляет около 1 см). Областей кожи с повышенным разрешением, таких как подушечки пальцев или язык для осязания (с разрешением 0,5–1 мм), для ноцицепции не существует. Ноцицепция опорно-двигательного аппарата и внутренних органов имеет гораздо худшее пространственное разрешение, поэтому ощущаемая боль регулярно локализуется неправильно (гл. 15). Таким образом, для ноцицепции в целом характерно небольшое пространственное разрешение.

### *Нейронная основа ноцицепции*

! Свободные нервные окончания в эпидермисе многочисленны и функционируют преимущественно как ноцицепторы. Они реагируют на действительное или потенциальное повреждение ткани. Низкочастотные серии потенциалов действия ноцицептивных афферентов (ниже 1 Гц) воспринимаются неосознанно.

**Периферические ноцицепторы.** Ноцицептивные афференты оканчиваются **свободными нервными окончаниями** немиелинизированных (IV группа) и тонких миелинизированных нервных волокон (III группа) в эпидермисе, дерме, частях опорно-двигательного аппарата и в некоторых внутренних органах. В эпидермисе эти окончания достигают верхних живых клеточных слоев — идеальное расположение для определения **действительного или потенциального повреждения ткани** (ноцицептивный стимул). Ноцицепторы **полимодальны** и реагируют на механические, термические и химические раздражители. Их порог раздражения для физических стимулов выше, чем порог раздражения соответствующих специфических механорецепторов и терморецепторов. При точечном и кратковременном раздражении ноцицепторы могут в порядке исключения из-за своего поверхностного положения реагировать с большей чувствительностью, чем залегающие глубже механорецепторы (например, шерстяное волокно действует с небольшой силой, но на очень маленькую площадь, что вызывает деформацию только в пределах поверхностных слоев эпидермиса). Ноцицепторы медленно адаптируются при адекватной стимуляции и, следовательно, являются пропорционально-дифференциальными датчиками (гл. 15).

**Рефлексы и восприятие.** Низкочастотные серии потенциалов действия ноцицептивных афферентов (ниже 1 Гц) воспринимаются неосознанно. Для формирования болевого ощущения требуется значительная **временная и пространственная суммация** в центральных синапсах (центральный порог возбуждения). Однако сама по себе низкочастотная активность приводит к высвобождению **вазоактивных нейропептидов** на периферии (CGRP, *calcitonin gene related peptide*, или субстанция P), а спинальные моторные рефлексы могут запускаться через ноцицептивные афференты без сопутствующего болевого ощущения. Сложное взаимодействие ноцицепции, активация защитных механизмов и болевое ощущение описываются в гл. 15.

**Коротко**

**Сенсорные функции и нейронная основа ноцицепции**

Основной функцией ноцицепции является неосознанный запуск **защитных механизмов** в ответ на **повреждающие внешние и внутренние стимулы**, а также формирование осознанного **болевого ощущения**. Наряду с этим ноцицепция осуществляет некоторые сенсорно-дискриминантные функции, такие как **локализация острых раздражителей** или ощущение интенсивности **острого вкуса**. Периферическими ноцицепторными рецепторами являются **свободные нервные окончания** афферентов III и IV групп. Они **полимодальны** и с относительно высоким порогом возбуждения реагируют на механические, термические и химические стимулы. Их **адекватным раздражителем** служит фактическое или потенциальное повреждение ткани.

## 14.7. Висцерорецепция

### *Сенсорные функции висцерорецепции*

**!** Информация о функциональном состоянии внутренних органов постоянно передается через вагусные и спинальные висцеральные афференты в ЦНС, но обычно это не приводит к осознанному восприятию. Потенциальные или действительные повреждения тканей внутренних органов вызывают висцеральную боль, которая ошибочно локализуется в коже (отраженная боль в зонах Геда). Другими ощущениями, исходящими от внутренних органов, могут быть нелокализованные ощущения, такие как голод, жажда или удушье.

**Свойства висцерорецепции.** Выделить отдельные ощущения висцерорецепции представляется сложным по следующим причинам:

- активность висцеральных афферентов воспринимается преимущественно неосознанно;
- нелокализованные ощущения, такие как удушье или тошнота, зависят от активности сенсоров в ЦНС;
- висцеральная боль ошибочно локализуется в коже;
- неболевые ощущения могут опосредоваться через париетальные афференты.

В **табл. 14.5** представлены важнейшие функции чувства висцероцепции.

**Сердечно-сосудистая система.** Механорецепторы определяют среднее кровяное давление в **системе высокого давления**, а в **системе низкого давления** — внутрисосудистый объем. Эти сигналы поступают в **регуляторные контуры** кровообращения, водного и электролитного обмена, но тем не менее воспринимаются неосознанно. Химическое раздражение ноцицептивных афферентов

**Таблица 14.5.** Сенсорные окончания висцероцепции

| Орган | Периферический нерв | | Сенсорное окончание | |
|---|---|---|---|---|
| | Симпатика | Парасимпатика | Ноцицептивное | Другое |
| Сердечно-сосудистая система | | | | |
| Сердце | × | | × | |
| Кровеносные сосуды | × | | × | |
| Дыхательные пути | | × | × | |
| Желудочно-кишечный тракт | | | | |
| Пищевод | × | × | × | × |
| Желудок | × | | × | × |
| Желчные протоки | × | | × | |
| Тонкая кишка | × | | × | |
| Толстая кишка | × | × | × | × |
| Мочеполовая система | | | | |
| Верхние мочевыводящие пути | × | | × | |
| Мочевой пузырь | | × | × | × |
| Яичники, матка | × | | × | |
| Семенники | × | | × | |

Симптика: эти висцеральные афференты идут вместе с симпатическими эфферентами (спинальные афференты).
Парасимпатика: эти висцеральные афференты идут вместе с парасимпатическими эфферентами (спинальные или вагусные афференты).

сердца или кровеносных сосудов вызывает боль. При больших физических нагрузках человек может ощущать собственную сердечную деятельность, это локализованное чувство опосредуется механорецепторами в стенке грудной клетки.

**Дыхание.** Дыхательная функция контролируется хеморецепторами в каротидном синусе и в дыхательном центре продолговатого мозга и в целом воспринимается неосознанно. В то время как опасная нехватка $O_2$ не ощущается, усиление дыхательных движений из-за повышенного $pCO_2$ может вызвать чувство **удушья**. Афференты из легких не играют в этом никакой роли, однако они могут вызывать **кашель**, который не только образует висцеросоматическую рефлекторную дугу, но и воспринимается осознанно.

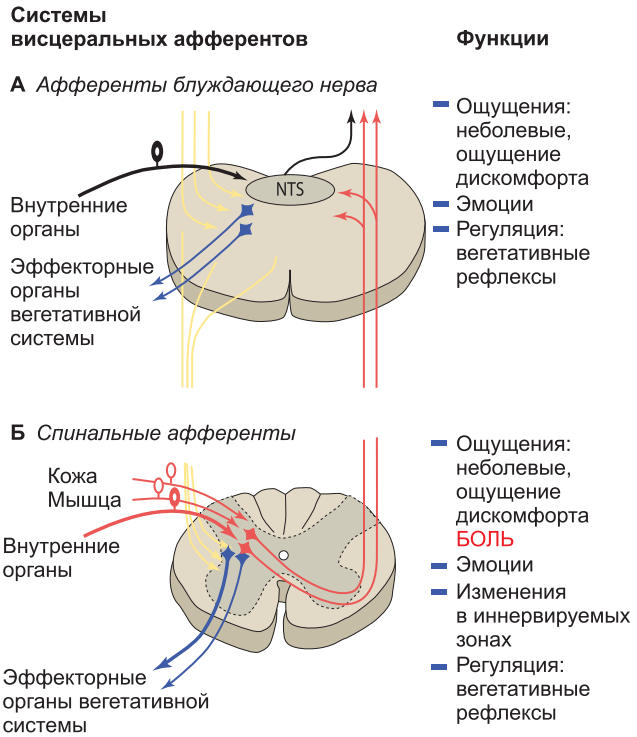



**Рис. 14.19. Проекции и функции блуждающих и спинальных афферентов. А.** Висцеральные афференты блуждающего нерва (*черные*) проецируют информацию в ядро одиночного пути (NTS) в продолговатом мозге. Клеточные тела преганглионарных эфферентных нейронов (*синие*), которые проецируют информацию через блуждающий нерв, лежат в дорсальном ядре блуждающего нерва и в двойном ядре. **Б.** Спинальные висцеральные афференты (*красные*) конвергируют с ноцицептивными афферентами кожи и мышц (тоже *красные*) в заднем роге спинного мозга на висцеросоматических нейронах, которые в свою очередь проецируют информацию в нижний и верхний ствол мозга, гипоталамус и таламус. Преганглионарные эфферентные нейроны (*синие*) находятся в боковом роге. Синаптическая передача в продолговатом мозге и в заднем роге находится под контролем нисходящих систем верхнего и нижнего ствола мозга (*желтые*)

**Желудочно-кишечный тракт.** Афференты из **пищевода**, а также из ротовой полости передают тактильные и термические ощущения. Сенсорные ощущения из средних отделов кишечника (вздутие), вероятно, являются результатом активации механорецепторов в **брюшной стенке**. **Прямая кишка** тоже механически чувствительна и опосредует ощущение императивного **позыва к дефекации**. Сильное растяжение, спазмы, ишемия и повреждение ткани в результате воспаления или опухоли приводят к **висцеральной боли** в желудочно-кишечном тракте. Общие ощущения желудочно-кишечного тракта преимущественно основываются на сигналах, которые достигают гипоталамуса (**голод, сытость**) или *area postrema* продолговатого мозга (**тошнота**) гуморальным путем.

**Паренхиматозные и полые органы.** Сенсорные ощущения, исходящие из **печени**, всегда болезненны. При этом на ноксические раздражители реагируют только капсула, кровеносные сосуды и желчные протоки. Паренхима печени, а также поджелудочной железы, почек, надпочечников, селезенки и головного мозга почти не иннервирована. Перерастяжение и спазмы **мочевого тракта** приводят к болезненным ощущениям. Помимо этого, воспринимается степень наполнения мочевого пузыря (**позыв к мочеиспусканию**).

## *Нейронная основа висцерорецепции*

**!** Висцеральная боль опосредуется спинальными афферентами и спиноталамической системой. Сигналы, относящиеся к другим ощущениям и регуляторным процессам, передаются через блуждающий нерв. Центральное представительство состояния организма формируется в островковой коре (интероцепция).

Периферические сигналы для рефлексов, висцеральная боль, неболевые и общие ощущения достигают ЦНС через спинальные и вагальные висцеральные афференты (**рис. 14.19**). Как правило, **висцеральная боль** передается через **спинальные афференты**, которые проходят в грудопоясничных сегментах вместе с **симпатическими эфферентами**, а в крестцовых сегментах — вместе с **парасимпатическими** эфферентами. После синаптического переключения в I или X пластинах спинного мозга этот путь идет к соматосенсорному таламусу и парабрахиальному ядру. **Вагальные афференты** достигают ядра одиночного пути, а оттуда — гипоталамуса. Обе системы конвергируют. Передняя островковая кора представляет собой важный центр интеграции для осознанного восприятия висцерорецепции (см. 14.3). Из этого следует предположение о том, что представление состояния организма (**интероцепция**) формируется в островке, который, возможно, способствует восприятию и самого себя.

Эфферентные сигналы, идущие к вегетативной нервной системе, проходят через переднюю часть **поясной извилины** и **гипоталамус**; оба относятся к **лимбической системе**.

### 14.3. *Висцеральная боль в отсутствие периферической ноцицепции*

Осознанное восприятие висцерорецепции опосредуется таламокортикальными афферентами, идущими к островковой коре. В следующем примере ощущение приступа стенокардии возникает только в результате раздражения таламуса.

Пациентке 69 лет была необходима имплантация раздражающего электрода в таламус для лечения резистентной к терапии боли в левой ноге вследствие воспаления оболочек спинного мозга. За девять лет до операции у пациентки начались боли в груди при нагрузке; после расширения коронарных сосудов ее состояние стабилизировалось. В рамках нейрохирургической операции сначала с помощью тонкого стимулирующего электрода в правом соматосенсорном таламусе искали место, в котором электрическое раздражение приводило к парестезии в левой ноге. В этом месте электрическая стимуляция облегчала хроническую боль в ноге. В то же время раздражение вызывало сильную боль в груди с ощущением сжатия.

Предполагая наличие острой сердечной недостаточности, пациентку лечили с помощью сосудорасширяющего препарата (нитроглицерина), однако таламическая стимуляция все еще оставалась болезненной. Операция была прервана без имплантации перманентного стимулирующего электрода.

Послеоперационное наблюдение (ЭКГ, контроль специфических для сердца ферментов в крови) не выявило каких-либо нарушений в работе миокарда. В этом случае боль была вызвана не активацией периферических ноцицепторов, а прямым раздражением ноцицептивных нервных клеток в таламусе, которые активировали соответствующие нервные клетки в коре головного мозга (вторичная соматосенсорная кора, островковая кора). Примечательно в этом случае то, что речь шла об иллюзии висцеральной боли, воспринимаемой и пациенткой, и лечащими врачами как реальная, включая сопутствующие эмоциональные реакции.

**Коротко**

**Сенсорные функции и нейронная основа висцерорецепции**

Посредством висцерорецепции осознанно воспринимаются консистенция и температура блюд в **пищеводе**, а также степень наполнения **прямой кишки** и **мочевого пузыря**. Другие сигналы висцерорецепции в значительной степени не достигают нашего сознания, однако принимают участие в **регуляторных контурах** вегетативной нервной системы и висцеросоматических рефлексах. **Висцеральная боль** преимущественно передается через спинальные афференты (в грудопоясничном отделе с симпатическими нервами, в крестцовом отделе с парасимпатическими нервами). Корковое представительство висцерорецепции формируется в **островковой коре**.

## 14.8. Функциональная оценка соматосенсорной системы в клинике

### *Клиническая оценка чувствительности*

! Ориентировочная функциональная проверка соматосенсорики проводится при каждом клиническом обследовании. Она включает описание степени нарушения чувствительности для всех соматосенсорных субмодальностей.

**Топическая диагностика участка повреждения.** Проверка соматосенсорики является частью любого неврологического обследования. При этом выделяют **негативные симптомы**, или «минус-симптомы» (выпадение чувствительности), **позитивные симптомы**, или «плюс-симптомы» (повышенная чувствительность), повреждение соматосенсорных **субмодальностей** (механорецепция, проприоцепция, терморецепция, ноцицепция), а также расположение и размеры поврежденной области. Опираясь на эти данные, можно определить, в каком месте соматосенсорной системы произошло нарушение (**топическая диагностика**). Для этого участки кожи с соматосенсорными повреждениями помечают смывающимся карандашом и в ходе обследования переносят их на схему организма, на которой обозначены дерматомы и зоны периферической иннервации (рис. 14.5).

**Негативные соматосенсорные симптомы.** Выпадения чувствительности (**гипестезия, термогипестезия, гипоалгезия**) могут быть диагностированы с помощью простых надпороговых стимулов (**табл. 14.6**). Чувство положения дистальных суставов (**проприоцепция**) и чувствительность кожи к прикосновениям (**механорецепция**) можно протестировать без каких-либо вспомогательных средств. Калиброванные камертоны для проверки чувства вибрации являются частью основного неврологического оборудования. Для проверки **терморецепции** обычно доступны только металлические предметы (ручка неврологического молоточка), которые вызывают небольшое охлаждение кожи до комнатной температуры; в качестве альтернативы можно нанести на кожу дезинфицирующее средство, которое охлаждает кожу при испарении. **Ноцицепцию кожи** раньше проверяли путем оценки способности различить покалывания острым и тупым концами иглы. Эта сенсорная функция, по существу, опосредуется афферентами

**Таблица 14.6.** Клиническая проверка чувствительности и дополнительные тесты

| Субмодальность | Клинический тест | Афферентные нервные волокна | Путь в ЦНС | Дополнительные тесты |
|---|---|---|---|---|
| Проприоцепция | Положение сустава | Группа I | HS–ML | Собственные мышечные рефлексы<br>SEP |
| Механорецепция | Касание ватной палочкой | Группа II (Aβ) | HS–ML | QST (порог обнаружения давления) |
| | Камертон | Группа II (Aβ) | HS–ML | QST (виброметрия) SEP, чувствительная NLG |
| Терморецепция | Ручка молотка<br>Пробирка температурой 20 °C<br>Алкоголь | Группа III (Aδ) | STT | QST (термотест) |
| | Пробирка температурой 40 °C | Группа IV (C) | STT | QST (термотест)<br>LEP |
| Ноцицепция | Стерильная игла, зубочистка | Группа III (Aδ) | STT | QST (калиброванное раздражение иглой)<br>LEP |
| | (невозможно) | Группа IV (C) | STT | QST (порог тепловой боли)<br>LEP |
| | Давление на сухожилие/мышцу | Группа III и IV (Aδ и C) | STT | QST (альгезиметрия давления) |

QST — количественное сенсорное тестирование; SEP — вызванные соматосенсорные потенциалы (электрическое раздражение нервного ствола); NLG — скорость проведения нервов; LEP — лазерные вызванные потенциалы; HS–ML — задние столбы и медиальная петля; STT — спиноталамический путь

III группы. По гигиеническим соображениям для каждого пациента следует использовать отдельную стерильную иглу. В качестве альтернативы подходят деревянная зубочистка или сломанная ватная палочка. **Глубокую боль** проверяют путем тупого давления на ахиллово сухожилие, мышцы или ногтевое ложе. Для тестирования тепловой и холодовой боли простой клинической методики не существует. Клиническая проверка чувствительности не полностью охватывает функциональную способность тонких афферентов (группы III и IV) и спиноталамической системы.

**Позитивные соматосенсорные симптомы.** Повышенная чувствительность, как правило, характерна только для **ноцицепции** (гипералгезия и аллодиния). **Гипералгезия** — это повышение болевой чувствительности для адекватного раздражения ноцицептивных нервных окончаний. Различают гипералгезию для тепловых, холодовых, острых механических стимулов (поверхностная боль) и тупого давления (сильная боль). Тепловая гипералгезия свидетельствует о **периферической сенсибилизации** трансдукции или трансформации в ноцицептивных нервных окончаниях, механическая гипералгезия — о **центральной сенсибилизации** передачи ноцицептивного сигнала в ЦНС. **Аллодиния** означает, что болевые ощущения могут быть вызваны такими раздражителями, которые в норме не активируют ноцицептивные нервные окончания (типичное легкое касание). Аллодиния служит признаком изменений в конвергентной обработке сигналов ноцицепции и механорецепции. Раньше этот клинический симптом иногда назывался **гиперестезией**. Однако, поскольку это не усиление тактильной чувствительности, а возникновение болевых ощущений от легкого касания, в 1979 г. было введено новое понятие «динамическая механическая аллодиния».

### *Психофизические и электрофизиологические дополнительные исследования*

> **!** Функциональная оценка соматосенсорики должна, по меньшей мере, охватывать лемнискальную (механорецепция, проприоцепция) и спиноталамическую функции (терморецепция, ноцицепция). Иногда эта цель достигается только с помощью психофизических или электрофизиологических дополнительных тестов.

**Количественное сенсорное тестирование**. Терморецепцию и ноцицепцию часто не проверяют в ходе рутинного неврологического обследования, если отсутствуют соответствующие вспомогательные средства. Поэтому при клинической оценке чувствительности можно пропустить изолированные функциональные дефициты тонких афферентов

(групп III и IV) или спиноталамической системы (см. 14.4). **Количественное сенсорное тестирование** (QST) является более точным и сложным обследованием, при котором с помощью стимулов определенных интенсивностей количественно определяются пороги для различных субмодальностей и соматосенсорных ощущений.

### 14.4. *Болезнь Фабри*

Некоторые заболевания периферической нервной системы избирательно затрагивают тонкие афферентные нервные волокна групп III и IV (нейропатия мелких волокон). Поврежденные нервные волокна, с одной стороны, больше не реагируют на адекватные стимулы, с другой стороны, развивают спонтанную активность. В следующем примере это приводит к парадоксальной комбинации сниженной чувствительности к внешним ноцицептивным стимулам со спонтанными болями.

У 22-летнего мужчины начались медленно нарастающие острые боли в ногах. Неврологическое обследование показало нормальные рефлексы и нормальную походку. Механорецепторных нарушений тоже не было выявлено. Однако при количественном сенсорном тестировании (QST) была обнаружена пониженная чувствительность к тепловым и холодовым стимулам, а также к холодовой боли (нейропатия мелких волокон). У этого пациента диагностировали аккумуляционное заболевание, обусловленное врожденным недостатком α-галактозидазы, которое привело к отложениям в эндотелии капилляров. Тонкие нервные волокна в первую очередь страдают от развивающейся при этом недостаточности кровоснабжения. Позже присоединяются симптомы, связанные с дефицитом кровотока в других областях, и пациенты зачастую умирают в возрасте 40 лет от сердечной или почечной недостаточности. Заместительная терапия недостающим ферментом значительно увеличивает прогнозируемую продолжительность жизни.

**Объективные лабораторные тесты.** Для объективизации сенсорных результатов можно использовать **собственные рефлексы** (афференты I группы) и **электрофизиологические лабораторные тесты**. При проведении последних для избирательной активации афферентов II группы применяют стимуляцию нервного ствола и определяют скорость проведения афферентного возбуждения или измеряют **соматосенсорные вызванные потенциалы** (SEP) через кожу головы. Ноцицептивные афференты можно активировать с помощью коротких высокотемпературных вспышек, генерируемых инфракрасным лазером (**лазерные вызванные потенциалы**). Эти объективные тесты иногда более точны, чем клиническая оценка чувствительности и, кроме того, могут выявлять ее скрытые нарушения.

**Коротко**

**Функциональная оценка соматосенсорной системы в клинических условиях**

При клинической проверке чувствительности, по меньшей мере, проверяется **одна лемнискальная функция** (механорецепция, проприоцепция) и **одна спиноталамическая функция** (терморецепция, ноцицепция). Различают выпадение функции (негативные симптомы: гипестезия, гипалгезия) и ее усиление (позитивные симптомы: гипералгезия, аллодиния). Пространственная картина выпадения и усиления функции показывает, какие части соматосенсорной системы затронуты.

## 14.9. Развитие и пластичность в зрелом возрасте

### *Пре- и постнатальное развитие соматосенсорной системы*

! Развитие соматосенсорной системы включает сложные процессы нейрогенеза, миграции нейронов, синаптогенеза и селективной элиминации нейронов и синапсов.

**Периферия и спинной мозг.** Головной и спинной мозг развиваются из **нервной трубки**, спинальные ганглии — из **нервного гребня**. Иннервация кожи формируется на 7–15-й неделе беременности, с 8-й недели уже появляются некоторые рефлекторные дуги (возраст гестации = возраст зачатия + + 2 недели). Контакты нейронов спинальных ганглиев со спинным мозгом формируются двумя волнами: вначале появляются аксоны больших клеток, которые образуют миелинизированные волокна, позже — аксоны мелких клеток, которые образуют немиелинизированные волокна. Механорецепция и проприоцепция развиваются до возникновения ноцицепции и терморецепции.

**Головной мозг.** В коре головного мозга **нейробласты** пролиферируют в нейроэпителии желудочков мозга, и оттуда нейроны мигрируют наружу вдоль радиальных глиальных клеток. Первые нейроны образуют только временно существующие структуры (предпластинка, позже разделяется на субпластинку и маргинальную зону), они предположительно организованы слоями. В начале нейроны **кортикальной пластинки** дифференцируются в конечные кортикальные нейроны. В то время как **пирамидные клетки** развиваются локально, **тормозные ГАМКергические интернейроны** тангенциально мигрируют в соответствующие слои. Возбуждающие синапсы развиваются раньше, чем тормозные синапсы. Даже ГАМКергические синапсы на ранних стадиях развития являются возбуждающими,

а не тормозными, поскольку они вызывают деполяризацию, а не гиперполяризацию из-за **отрицательного равновесного потенциала хлорид-ионов**. Таламокортикальные афференты сначала достигают области *субпластинки* (20–22 неделя), а затем кортикального слоя (23–24 неделя). На 29-й и 30-й неделе в первичной соматосенсорной коре можно обнаружить сигналы ЭЭГ и **соматосенсорные вызванные потенциалы**.

**Рефлексы и восприятие.** У новорожденных детей уже можно вызвать **рефлексы отдергивания** с помощью легких механических стимулов; с возрастом эти рефлексы ослабляются. Напротив, активация коры кожными стимулами усиливается, что можно показать с помощью неинвазивного измерения кровоснабжения мозга (**ближняя инфракрасная спектроскопия**). Хотя нейронный аппарат для осознанного восприятия соматосенсорных раздражителей, вероятно, существует уже с 29–30 недели, защитные реакции у новорожденных и плода не являются необходимым выражением болезненных ощущений.

**Постнатальное созревание.** Постнатально соматосенсорные пути созревают посредством усиливающейся **миелинизации**. Благодаря этому сокращаются задержки соматосенсорных вызванных потенциалов, несмотря на рост в длину. В периферических нервах миелинизация завершается в течение первого года жизни, в ЦНС этот процесс длится вплоть до 5–8 года жизни.

### *Клиническая релевантность*

**!** Программные ошибки в развитии соматосенсорной системы могут привести к эпилепсии. После инсульта программа развития частично «отматывается» назад.

**Повреждения головного мозга.** Эти процессы имеют клиническое значение при многих заболеваниях:

- дефекты из-за программных ошибок в развитии часто приводят к **эпилепсии**;
- после **инсульта** и других повреждений нервной системы программа развития частично «отматывается» назад, что может привести, например, к возбуждающему действию ГАМКергических синапсов.

Возможность использования в терапевтических целях рудиментарного нейрогенеза, который у взрослых еще происходит в области мозговых желудочков, является предметом интенсивных исследований.

**Пластичность в зрелом возрасте.** После повреждений соматосенсорной системы в первичной соматосенсорной коре регулярно происходит пластическая **реорганизация рецептивных полей** (SI). Деафферентированные в результате, например, ампутации кортикальные нейроны не остаются нечувствительными, а получают входные сигналы от соседних интактных афферентов. Таким образом, например, область лица в первичной соматосенсорной коре после ампутации распространяется и на область руки. Эта **реорганизация** особенно ярко выражена у пациентов с **фантомной болью**, т. е. с хроническими болями в уже не существующей руке. Не только **деафферентация**, но и моторное **обучение** (например, игра на пианино) и даже краткое болезненное афферентное раздражение быстро приводят к заметному изменению соматотопического представительства. Таким образом, топографически точная связь периферии с первичной соматосенсорной корой не фиксируется в процессе развития, но динамически поддерживается посредством активности на протяжении всей жизни путем формирования, усиления, ослабления или элиминации синаптических соединений. Соответствующие программы упражнений успешно применяются для лечения фантомных болей.

**Коротко**

**Развитие и пластичность в зрелом возрасте**

Рефлексы, опосредуемые соматосенсорной системой, при рождении сильнее, чем в зрелом возрасте, в то время как корковые реакции ослаблены. Это меняется в течение первого года жизни. Миелинизация центральных соматосенсорных путей завершается только в младшем школьном возрасте. Соматотопическое представительство можно модулировать пластически вплоть до зрелого возраста (реорганизация коры через обучение или через деафферентацию). Во время регенерации после периферических или центральных повреждений эмбриональные программы развития частично «отматываются» назад.

## Литература


Cole JD (1991) Pride and a daily marathon. Duckworth, London, pp 122–137

Craig AD (2009) How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosc 10: 59–70

Darian-Smith I, Johnson KO, LaMotte C, Shigenaga Y, Kennis P, Champness P (1979) Warm fibers innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to thermal stimuli. J Neurophysiol 42: 1297–1315

Huse E, Larbig W, Birbaumer N, Flor H (2001) Cortical reorganization and pain. Empirical findings and therapeutic implication using the example of phantom pain. Der Schmerz 15: 131–137

Jänig W (2006) The integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis. Cambridge Univ Press, pp. 1–632

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2000) Principles of neural science, McGraw-Hill, New York

Kriegstein AR (2005) Constructing circuits: neurogenesis and migration in the developing neocortex. Epilepsia 46 (Suppl 7): 15–21

Lee SJ, Ralston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA (2005) Fetal pain. A systematic multidisciplinary review of the evidence. JAMA 294: 947–954

Lenz FA, Gracely RH, Hope EJ, Baker FH, Rowland LH, Dougherty PM, Richardson RT (1994) The sensation of angina can be evoked by stimulation of the human thalamus. Pain 59: 119–125

Lewin GR, Moshourab R (2004) Mechanosensation and pain. J Neurobiol 61: 30–44

Mountcastle VB (1980) Neural mechanisms in somesthesis, Pain and temperature sensibilities. In: Mountcastle VB (Ed), Medical physiology. Mosby, St. Louis Toronto London, vol 1, pp 348–390, 391–427

Treede RD (2007) Quantitative sensorische Testung, Elektrophysiologische Messverfahren. In: Baron R, Strumpf M (Hrgs) Praktische Schmerztherapie. Springer, Heidelberg, S 75–81, 83–90

Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG (1979) Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59: 919–957

Weinstein S (1968) Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and lataerality. In: Kenshalo DR (Ed) The skin senses. Charles C. Thomas, Springfield, pp 195–222

Zilles K, Eickhoff S, Palomero-Gallagher N (2003) The human parietal cortex: A novel approach to its architectonic mapping. Adv Neurol 93: 1–21

# Глава 15

# Ноцицепция и боль

*Ханс-Георг Шайбле*

## Введение

«Я испытал боль, мне это понравилось». Эта цитата Вильгельма Буша метко описывает, что каждый человек чувствует облегчение, когда избавляется от боли. Боль является важнейшим симптомом многих заболеваний, а излечение болезни нельзя оценить никак лучше, кроме как по исчезновению боли. Однако боль — это не только сопроводительный симптом заболевания, например воспаления, но и основное его проявление. Таковым является мигрень. Больной с мигренью страдает от внезапно возникающих сильных головных болей пульсирующего характера, которые зачастую ограничены одной стороной головы и сопровождаются тошнотой и рвотой. Приступу боли может предшествовать зрительная аура. Пациент ощущает вспышку света, а потом появляется скотома — временная слепота в какой-либо части поля зрения. Аура длится примерно час, последующий приступ боли — несколько дней, по обстоятельствам. Причина мигрени до сих пор не известна.

## 15.1. Субъективное ощущение боли и ноцицептивная система

### *Ощущение боли и ноцицепция*

! Боль — неприятное ощущение, которое возникает при воздействии повреждающего стимула; ноцицепция — это восприятие и обработка ноксического раздражителя нервной системой.

**Определения боли.** «Боль является неприятным сенсорным и эмоциональным ощущением, которое связано с действительным или потенциальным повреждением ткани или описывается в терминах такой травмы». Это определение дано Международной ассоциацией по изучению боли (*International Association for the Study of Pain*, IASP). Согласно ему, болью является элементарное чувственное ощущение, которое специфически вызывается при воздействии повреждающего ткань (ноксического) раздражителя. Оно связано с болезненным эмоциональным переживанием. В определении также говорится, что боль всегда воспринимается как выраженное повреждение ткани, даже если в действительности такового нет (см. выше). У боли есть различные компоненты (см. ниже и **рис. 15.1**).

**Ноцицепция.** В то время как боль является осознанным субъективным сенсорным и эмоциональным ощущением, которое вызывается повреждающим ткань стимулом, понятие **ноцицепции** охватывает объективные процессы, с помощью которых нервная система воспринимает и обрабатывает ноксические стимулы. **Ноксические стимулы** служат механическими, термическими или химическими раздражителями, которые потенциально или фактически повреждают ткани. В ноцицепции принимают участие **ноцицептивные нервные клетки**. Все вместе они образуют **ноцицептивную систему**.

**Ноцицептивная система.** Общий вид ноцицептивной системы показан на **рис. 15.2**. **Ноцицепторы** — это первично чувствующие нейроны, которые первыми воспринимают ноксические стимулы своими чувствительными окончаниями в тканях. Они имеются почти во всех органах и через синапсы активируют **центральную нервную ноцицептивную систему**. Последняя включает в себя ноцицептивные нейроны спинного мозга, ядра тройничного нерва (для области головы) и ноцицептивную таламокортикальную систему, ответственную за формирование осознанных болевых ощущений. От коры и гипоталамуса к стволу мозга

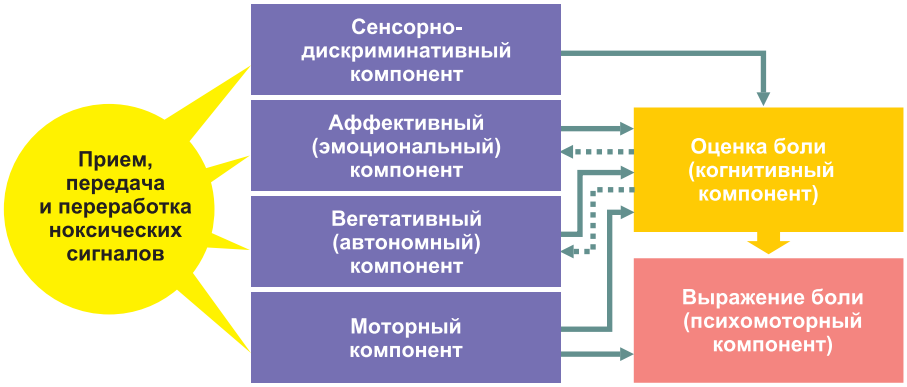



**Рис. 15.1. Связь ноцицепции и боли.** Обработка ноксического стимула в ноцицептивной системе вызывает различные компоненты болевого ощущения, связанные друг с другом

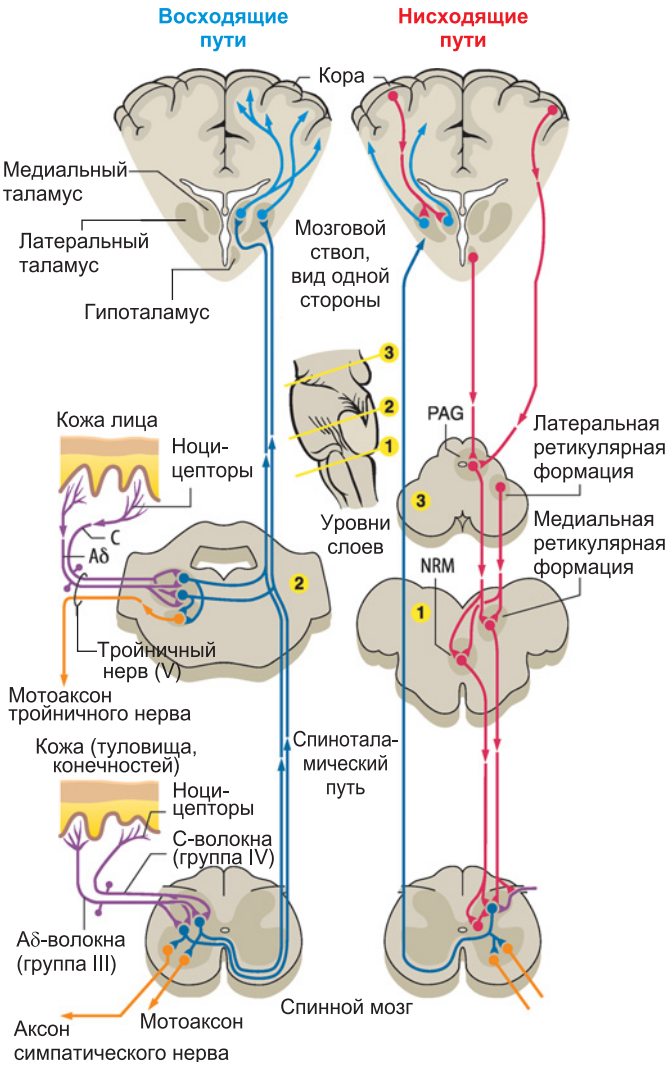



**Рис. 15.2. Ноцицептивная система.** *Слева*: нервные клетки и пути периферической и центральной нервной системы, которые обрабатывают ноксические стимулы. *Справа*: нисходящие пути, которые тормозят или усиливают ноцицептивную обработку в спинном мозге. *На вставке*: срезы различных участков ствола мозга с одной его стороны. **(1)** Краниальный край нижней оливы. **(2)** Середина моста. **(3)** Вентральная часть среднего мозга. PAG — периакведуктальное серое вещество, NRM — большое ядро шва

идут нервные волокна, которые дают начало нисходящим путям (рис. 15.2, *справа*), ингибирующим или усиливающим обработку ноцицептивной информации в спинном мозге.

### *Классификация боли по способу ее образования*

**!** По механизму возникновения различают физиологическую, патофизиологическую и нейропатическую боль.

**Физиологическая ноцицептивная боль.** Эта боль возникает, когда происходит воздействие повреждающих раздражителей на **нормальную (здоровую) ткань**. Она предупреждает нас о повреждении ткани, и мы непроизвольно принимаем меры противодействия, устраняющие раздражитель (например, быстро отдергиваем руку при случайном прикосновении к горячей плите). Сильное чувство боли является важной предпосылкой для того, чтобы организм оставался невредимым (см. 15.1).

#### 15.1. *Врожденное отсутствие болевой чувствительности*

При этой крайне редко встречающейся аномалии отсутствуют болевые ощущения и ноцицептивные защитные рефлексы (см. ниже). Такие люди с детства подвержены ожогам и травмам, которые игнорируются, плохо заживают и могут привести к преждевременной смерти пациентов. Причиной может быть, к примеру, генетический дефект, при котором отсутствует рецептор к фактору роста нервов (*nerve growth factor*, NGF). Последний необходим для роста ноцицепторов.

**Патофизиологическая ноцицептивная боль.** Может быть вызвана **патофизиологическими изменениями в органах** (например, при воспалении) и служит важным симптомом многих заболеваний. Часто эта боль принуждает к поведению, которое необходимо для выздоровления (напри-

мер, придать вынужденное положение поврежденной конечности).

**Нейропатическая боль.** Эта боль возникает из-за **повреждения нервных волокон**. Она ненормальна, потому что не участвует в обнаружении опасности.

### *Классификация боли по месту происхождения*

! По месту возникновения боль можно разделить на поверхностную соматическую, глубокую соматическую и глубокую висцеральную боль.

**Поверхностная соматическая боль.** Возникает из-за ноксического раздражения кожи. Обычно воспринимается как яркое и хорошо локализованное ощущение, а после прекращения раздражения исчезает. Это наиболее часто встречающийся тип физиологической ноцицептивной боли.

**Глубокая соматическая боль.** Возникает в мускулатуре, костях, суставах и соединительной ткани. Имеет скорее притупленный характер и часто не локализуется строго. Патофизиологическая глубокая соматическая боль часто бывает хронической.

**Глубокая висцеральная боль.** Так называют боль во внутренних органах, которая возникает при их заболевании. Она может быть тупой и плохо локализоваться, а также иметь коликообразный характер.

### *Компоненты боли*

! В боли выделяют сенсорный, аффективный, вегетативный, моторный и когнитивный компоненты.

Согласно определению, боль является сенсорным и эмоциональным ощущением. С этим связаны вегетативные и моторные реакции организма. Различные компоненты боли представлены на рис. 15.1.

- **Сенсорный компонент боли** включает анализ ноксического стимула по месту действия, интенсивности, виду и продолжительности.
- **Аффективный компонент боли** основан на том, что болевое ощущение почти всегда вызывает у нас неприятную эмоцию и нарушает самочувствие. Особенно это выражено при глубоких и хронических болях.
- **Вегетативный компонент боли** охватывает реакции вегетативной нервной системы, вызванные болевыми стимулами. Могут наблюдаться как активация симпатической нервной системы, так и реакции наподобие гипотонии и тошноты.
- **Моторный компонент боли** проявляется в защитных рефлексах, благодаря которым поврежденная часть тела отдаляется от источника боли. Осанка и мышечное напряжение также относятся к моторным компонентам боли.
- **Когнитивный компонент боли** включает оценку боли на основе «болевого опыта» прошлого и классификацию в соответствии с ее текущим значением. Когнитивные процессы могут вызывать болевые ощущения (психосоматические компоненты, например мимика, плач).

### *Оценка боли и ноцицепция*

! Субъективное болевое ощущение может быть количественно оценено методами субъективной альгезиметрии; ноцицепцию можно измерить путем регистрации активности ноцицептивных нервных клеток.

**Субъективная альгезиметрия.** Этот метод позволяет измерить **болевой порог** и **интенсивность боли** при болевой стимуляции. При этом исследователь применяет стимулы различной интенсивности, а испытуемый сообщает, ощущает ли он боль (самая низкая интенсивность стимула, которая вызывает болевые ощущения, является болевым порогом), и если ощущает, то насколько высока интенсивность боли. Болевой порог сходен у многих людей. Так, термический болевой порог кожи, как правило, находится в диапазоне 42–45 °C.

Интенсивность боли часто указывается в **визуально-аналоговой шкале** (ВАШ). Две крайние точки ВАШ определяются как «отсутствие боли» или «максимально терпимая боль» (если оценивается сенсорно-дискриминативный компонент боли), или как «отсутствие боли» или «невыносимая боль» (если оценивается аффективный компонент). На **рис. 15.3** представлен эксперимент, в котором испытуемый указывает интенсивность термической болевой стимуляции кожи по визуально-аналого-

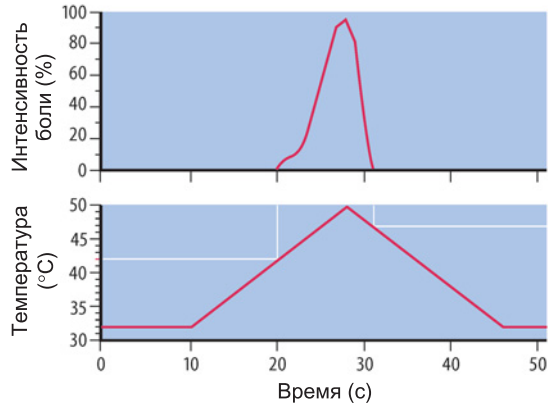



**Рис. 15.3. Измерение боли у человека при тепловой стимуляции кожи.** Нижняя кривая показывает повышение и снижение температуры раздражителя (приблизительно на 1 °C в секунду), верхняя кривая показывает интенсивность болевых ощущений испытуемого по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Болевые ощущения начинаются с 42 °C, усиливаются с повышением температуры, а при снижении температуры снова ослабевают. (По данным: Treede, институт физиологии и патофизиологии Университета Майнца.)

вой шкале. В клинике данная шкала часто является основой дневника боли.

**Оценка ноцицепции.** Ноцицепцию можно, например, оценить путем регистрации активности отдельных ноцицептивных нервных клеток (см. далее). Для количественной оценки ноцицептивных реакций можно использовать реакции моторной системы (рефлексы отдергивания конечности) и вегетативной системы (например, симпатическую активацию) на ноксические раздражители.

**Болевые и другие чувствительные точки.** При ноксическом раздражении кожи острым предметом болевое ощущение возникает только при стимуляции определенных **болевых точек**. Они многочисленны и распределены по всей поверхности кожи. Наряду с болевыми точками есть точки давления, тепла и холода. Из этого можно сделать вывод, что наши сенсорные модальности топографически дискретны и кодируются различными типами нервных клеток.

### Коротко

**Боль**

Боль — неприятное чувствительное ощущение, вызванное воздействием повреждающих ткани стимулов (ноксических). Боль предупреждает об угрожающем ткани повреждении и сигнализирует о заболеваниях. Болевое ощущение имеет сенсорно-дискриминативный, аффективный и когнитивный компоненты и часто сопровождается вегетативной и моторной реакцией. По **локализации** различают поверхностную соматическую боль (кожа), глубокую соматическую боль (мышцы и т. д.) и глубокую висцеральную боль. Количественное измерение боли осуществляется посредством **субъективной альгезиметрии** (самооценки).

**Ноцицепция**

Ноцицепция — это сенсорное восприятие и обработка потенциально или действительно повреждающих ткани (ноксических) стимулов через **ноцицептивную систему**. Она состоит из ноцицепторов периферической нервной системы, ноцицептивных нейронов в спинном мозге и ядре тройничного нерва, а также из восходящих путей (например, спиноталамический тракт) и ноцицептивных нейронов в таламусе и коре. Нисходящие тормозные и возбуждающие пути влияют на ноцицептивные процессы на уровне спинного мозга.

## 15.2. Периферическая ноцицептивная система

### *Структура и свойства ответа ноцицепторов*

! Ноцицепторы состоят из некорпускулярных (свободных) чувствительных окончаний и медленно

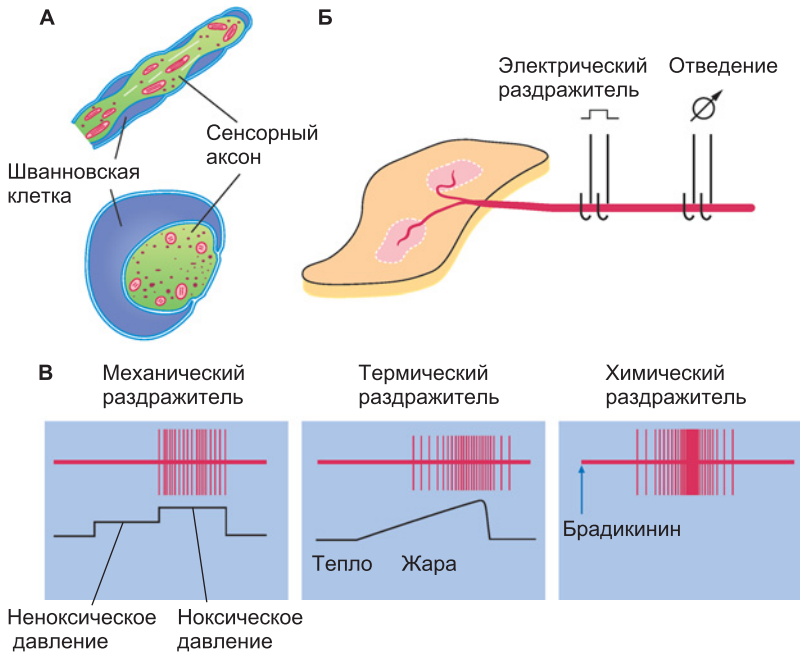



**Рис. 15.4. Ноцицептор. А.** Схематичное изображение продольного и поперечного срезов чувствительного окончания ноцицептивного волокна С-типа. Аксон покрыт шванновскими клетками, но в местах вздутий он напрямую контактирует с окружающей средой. **Б.** Схематичное изображение ноцицептора с двумя рецептивными полями. При стимуляции рецептивных полей генерируются потенциалы действия, которые могут быть зарегистрированы в аксоне. Электрическое раздражение аксона используется для определения скорости проведения сигнала. **В.** Реакции ноцицептора на повреждающее давление, высокую температуру и химическое раздражение брадикинином

проводящих сигнал аксонов; в здоровых тканях они реагируют только на ноксические механические, термические и химические раздражители, воздействующие на их рецептивное поле.

**Чувствительные нервные окончания в ткани.** Ноцицептивные окончания представляют собой тонкие немиелинизированные нервные волокна без каких-либо структурных особенностей. Они частично покрыты шванновскими клетками (**рис. 15.4**А). В окончаниях происходит **трансдукция** (в данном случае преобразование ноксических стимулов в электрические потенциалы).

**Аксоны.** Большинство ноцицепторов имеют немиелинизированные аксоны (волокна С-типа, скорость проведения < 2,5 м/с, в большинстве случаев — около 1 м/с). Некоторые ноцицепторы имеют тонкие миелинизированные аксоны (волокна Аδ-типа, скорость проведения 2,5–30 м/с). В Аδ-волокнах потенциал действия возникает в первом перехвате Ранвье, у С-волокон место **трансформации** (преобразования генераторного потенциала в потенциал действия) до сих пор неизвестно.

**Рецептивное поле ноцицептора.** На рис. 15.4Б показан ноцицептор с двумя рецептивными полями (розовые участки) в коже. Рецептивное поле является зоной, из которой можно возбудить нервное волокно ноксическими стимулами. В области рецептивного поля находится чувствительное окончание. На рис. 15.4В представлены реакции полимодального ноцицептора (см. ниже) на механические, термические и химические раздражители, которые воздействуют на его рецептивное поле.

**Порог возбуждения ноцицепторов.** В здоровой ткани ноцицепторы возбуждаются только интенсивными стимулами. Исходя из этого, их называют **высокопороговыми рецепторами** и противопоставляют низкопороговым рецепторам, которые возбуждаются неноксическими раздражителями в физиологическом диапазоне (например, осязательные, тепловые и холодовые рецепторы).

**Полимодальные ноцицепторы.** Большинство ноцицепторов **полимодальны**, поскольку как ноксические механические стимулы (например, сильное давление или сдавливание), так и ноксические термические стимулы (температура > 43 °С и экстремальные холодовые раздражители) вместе с химическими стимулами вызывают в них генерацию потенциалов действия (рис. 15.4В). Волокна обладают механизмами трансдукции для всех этих модальностей (см. ниже). Наряду с полимодальными существуют также ноцицепторы, которые реагируют только на одну модальность, например механоноцицепторы.

**Немые ноцицепторы.** Данная подгруппа ноцицепторов включает чувствительные нервные волокна, которые нельзя возбудить в нормальных условиях ни механическими, ни термическими раздражителями. Часть этих ноцицепторов хемочувствительны.

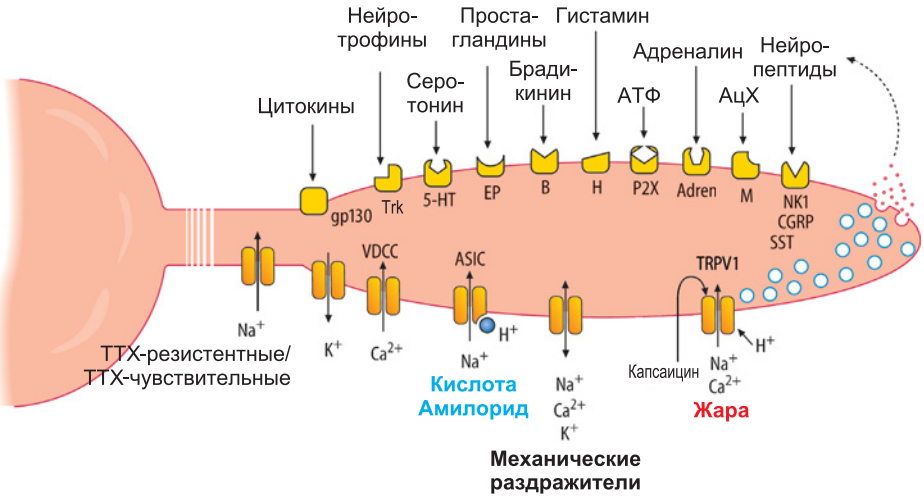



**Рис. 15.5. Ионные каналы и рецепторы медиаторов в ноцицепторах.** *Вверху*: рецепторы различных медиаторов. *Внизу*: предполагаемый спектр ионных каналов. Кружки в нервном окончании — заполненные медиаторами везикулы (пузырьки). На рецепторы чувствительного окончания действуют медиаторы, которые высвобождаются различными клетками. Gp 130 — гликопротеин 130 (компонент рецепторов цитокинов), Trk — рецепторная тирозинкиназа, 5-HT — рецептор серотонина, EP — рецептор простагландина Е, В — рецептор брадикинина, P2X — пуринергический рецептор АТФ, Н — рецептор гистамина, Adren — адренергический рецептор, NK1 — рецептор нейрокинина-1 для субстанции Р, CGRP (*calcitonin gene-related peptide-receptor*) — рецептор пептида, родственного гену кальцитонина, SST — рецептор соматостатина, TTX — тетродотоксин, TRPV1 — TRPV1-рецептор, VDCC (*voltage-gated calcium channels*) — потенциалчувствительные кальциевые каналы. Следует обратить внимание, что большинство нервных окончаний несет только часть представленных рецепторов

### *Механизмы трансдукции в ноцицепторах*

**!** Возбуждение ноцицепторов ноксическими раздражителями опосредовано активацией ионных каналов и рецепторных белков в чувствительном нервном окончании.

Чувствительные нервные окончания в ткани не доступны для изучения с применением микроэлектродов. Многие из предполагаемых механизмов трансдукции тем не менее представлены в клеточном теле ноцицепторов. Поэтому оно служит моделью чувствительного окончания. На **рис. 15.5** показаны ионные каналы и рецепторы в мембране чувствительного окончания; однако следует отметить, что значительная часть данных была собрана в клеточных телах нейронов, т. е. в клетках ганглиев заднего корешка спинного мозга.

**Трансдукция ноксических механических стимулов.** Предполагается, что механические стимулы открывают катионный канал в мембране и тем самым деполяризуют окончание (рис. 15.5). Поскольку канал еще не был идентифицирован молекулярно, точный механизм открывания неизвестен.

**Трансдукция тепловых стимулов.** Важной молекулой для восприятия тепловых стимулов является ваниллоидный рецептор подтипа 1 из семейства «*transient receptor potential*», называемый **TRPV1-рецептор** (рис. 15.5). TRPV1-рецептор представляет собой катионный канал, который открывается при воздействии тепловых стимулов, и поэтому считается одной из молекул теплопередачи. Он активируется веществом **капсаицин**, содержащимся в перце, и вызывает типичную боль от ожога при употреблении этой пряности. Открывание рецептора TRPV1 вызывает входящий ионный ток, который деполяризует нейрон. Каким образом тепловые стимулы открывают канал, еще неизвестно.

▪▪▪ **Рецептор TRPV1 и другие ионные каналы семейства TRP** между тем были клонированы. Предположительно, все термочувствительные нейроны имеют на своей мембране молекулы трансдукции семейства TRP. Рецептор TRPV2 в ноцицепторах открывается при экстремально высоких температурах > 50 °C. Рецептор TRPA2, возможно, служит молекулой трансдукции для ноксических холодовых стимулов. Неноксическое ощущение тепла и холода, вероятно, также опосредовано каналами семейства TRP.

**Хемочувствительность ноцицепторов.** В верхней части ноцицептора на рис. 15.5 показаны рецепторы медиаторов, которые экспрессируются в чувствительном окончании (обратите внимание, что не все ноцицепторы располагают всем спектром этих рецепторов; они гетерогенны по своей хемочувствительности). Через рецепторы тканевые медиаторы, например такие воспалительные медиаторы, как брадикинин и простагландины, активируют и/или сенсибилизируют ноцицептивные окончания (разд. 15.5). Многие из представленных рецепторов (например, рецепторы простагландина) связаны с G-белками. При связывании лиганда образуются *вторичные мессенджеры*, которые способствуют открыванию ионных каналов. Некоторые рецепторы (например, рецепторы серотонина) непосредственно связаны с ионными каналами.

**Ионные каналы, чувствительные к кислотам.** Для хемочувствительности также важны проницаемые для натрия ионные каналы, которые открываются при низких значениях pH (ASIC, *acid sensing ion channel*, рис. 15.5, нижняя сторона чувствительного окончания). Воспалительные экссудаты часто имеют низкие значения pH (разд. 15.5).

**Тетродотоксин-(TTX-)-чувствительные и TTX-резистентные потенциалзависимые натриевые каналы.** В мембране аксона на рис. 15.5 представлены два различных типа натриевых каналов. Оба они отвечают за проведение потенциала действия. Именно ноцицепторы содержат очень много TTX-резистентных натриевых каналов, в то время как у большинства других нервных волокон натриевые каналы чувствительны к TTX.

▪▪▪ **Местные анестетики** (разд. 15.6). Блокада потенциалзависимых натриевых каналов является основным механизмом действия местных анестетиков. Офтальмолог Карл Колер в 1884 г. обнаружил, что попадание **кокаина** в глаз вызывает местное обезболивание. Год спустя кокаин впервые применили для анестезии нервов, что дало возможность выполнить инвазивную операцию без общего наркоза (впервые общий наркоз в 1844 г. использовали с применением веселящего газа, в 1846 г. был введен в использование эфир, в 1847 г. — хлороформ; до сих пор механизм действия общих анестетиков не вполне ясен). Поскольку кокаин вызывает наркотическую зависимость, было необходимо найти альтернативу. В 1905 г. был введен **прокаин**, в 1944 г. — **лидокаин**, два структурно похожих на кокаин вещества, но не вызывающих зависимость. Лидокаин является не только очень эффективным местным анестетиком, но и антиаритмиком, используемым для борьбы с желудочковой экстрасистолией и тахикардией. Потенциалзависимые натриевые каналы блокируются **тетродотоксином** (TTX) — ядом рыбы фугу. Некоторые типы натриевых каналов ($Na_v1.8$ и $Na_v1.9$) устойчивы к TTX.

### *Эфферентная функция ноцицепторов*

**!** Ноцицепторы вызывают нейрогенное воспаление через высвобождение пептидов в ткани.

**Нейрогенное воспаление.** При раздражении ноцицепторов в иннервируемой ими ткани нередко происходят локальные изменения кровотока и проницаемости сосудов. Поскольку такие симптомы обусловлены нейронным влиянием, говорят о **нейрогенном воспалении**. Эта эфферентная функция обусловлена высвобождением различных веществ из периферических нервных окончаний (например, субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина) и способствует

развитию многих воспалительных изменений ткани (разд. 15.5).

**Взаимодействие с иммунной системой.** Наряду с вазодилатацией и увеличением проницаемости сосудов, высвобождение нейропептидов из ноцицепторов влияет на деятельность тучных клеток. Таким образом, нервная система может взаимодействовать с иммунной системой.

**Коротко**

**Периферическая ноцицептивная система**

Периферическая ноцицептивная система состоит из **ноцицепторов**, которые иннервируют различные органы. Ноцицепторы в свою очередь состоят из некорпускулярных (свободных) немиелинизированных чувствительных окончаний и тонких медленно проводящих аксонов, которые могут быть миелинизированы или немиелинизированы (волокна Aδ- или C-типа соответственно). Ноцицепторы относятся к **высокопороговым рецепторам** и поэтому возбуждаются повреждающими (ноксическими) стимулами. Большинство из них полимодальны и обладают механизмами трансдукции для ноксических механических, термических и химических раздражителей. **Трансдукция** основывается на активации ионных каналов и рецепторов в мембране чувствительного окончания. Ноцицепторы, кроме того, обладают эфферентной функцией, поскольку влияют на иннервируемую ими ткань посредством высвобождения медиатора.

## 15.3. Спинальная ноцицептивная система

### *Функционирование ноцицептивных спинальных нейронов*

! Ноцицептивные нейроны спинного мозга образуют проводящие пути, восходящие к таламусу и стволу мозга, и/или спинальные рефлекторные дуги.

**Восходящие пути.** Эти пути активируют таламокортикальную систему, которая отвечает за осознанное болевое ощущение. Важнейшим восходящим путем является **путь боковых столбов спинного мозга**, который в спинном мозге переходит на противоположную сторону. Он состоит из спиноталамического и спиноретикулярного путей (рис. 15.2). Разрушение пути боковых столбов спинного мозга приводит к нарушениям болевой и температурной чувствительности на противоположной стороне ниже места повреждения. Кроме того, путь боковых столбов спинного мозга активирует нервные клетки ствола мозга (разд. 15.4). **Задние столбы спинного мозга** также могут содержать восходящие аксоны ноцицептивных клеток, которые прежде всего активируются ноцицепторами внутренних органов. Соответственно дальнейшая передача информации осуществляется через ядро тройничного нерва.

**Моторные рефлексы.** Мотонейроны возбуждаются ноксическими стимулами через ноцицептивные интернейроны, что приводит к запуску **моторных рефлексов** (рис. 15.2). Они лежат в основе моторного компонента боли (разд. 15.1). Некоторые из этих рефлексов организованы спинально, другие опосредуются через супраспинальные рефлекторные дуги. К типичным спинальным рефлексам относится **рефлекс отдергивания конечности** — быстрое сгибательное движение, позволяющее убрать руку, ногу или лапу от повреждающего стимула. При этом тормозятся антагонистические ипсилатеральные мотонейроны мышц-разгибателей, что может приводить к запуску **перекрестного рефлекса экстензоров**: если наступить на гвоздь, то поврежденная нога отдернется, в то время как в контралатеральной ноге разгибательные мышцы активируются сильнее, чтобы стабилизировать положение тела. Благодаря интеграции спинальных и супраспинальных нейронных сетей осуществляются сложные моторные реакции, например **вынужденное положение** поврежденных конечностей.

**Вегетативные рефлексы.** Ноксические стимулы могут запускать **вегетативные рефлексы**, которые представляют собой вегетативный компонент боли (разд. 15.1). Эти рефлексы находятся под супраспинальным контролем ствола мозга. Однако они могут быть реализованы в модифицированной форме даже после перерезки спинного мозга (спинализация).

- Ноксическое раздражение **кожи** запускает скоординированные действия симпатической нервной системы, которые сходны с вегетативными функциями в оборонительном поведении (разд. 20.9).
- Ноксические стимулы в глубоких **соматических** и **висцеральных** областях вызывают скорее вегетативные и нейроэндокринные реакции, которые могут участвовать в принятии вынужденного (щадящего) положения.

### *Подсистемы ноцицептивных нейронов спинного мозга*

! Ноцицептивные нейроны спинного мозга после конвергенции входящей ноцицептивной информации формируют подсистемы, которые опосредуют передачу поверхностной и глубокой боли.

**Рецептивные поля ноцицептивных нейронов спинного мозга.** Рецептивное поле клетки спинного мозга — это **зона**, при стимуляции которой можно **возбудить** нейрон. Поскольку аксоны многих ноцицепторов конвергируют на одной ноцицептивной клетке спинного мозга, рецептив-

ное поле нейрона спинного мозга больше, чем рецептивное поле ноцицептора. Ноцицептивные нейроны, получающие афферентацию из дистальных участков конечностей, имеют меньшие рецептивные поля, чем те, которые получают афферентацию от туловища и проксимальных областей конечностей.

Многие ноцицептивные нейроны спинного мозга активируются не только ноцицепторами, но и низкопороговыми первичными афферентами. Эти нейроны спинного мозга реагируют на ноксические стимулы с низкой частотой импульсации. С помощью **частоты импульсации** они кодируют **интенсивность** ноксических стимулов.

**Модель конвергенции ноцицептивных нейронов.** Многочисленные ноцицептивные клетки спинного мозга получают конвергентные входы от ноцицепторов кожи (**рис. 15.6**А). **Подсистема** отвечает за формирование ощущения **поверхностной боли**. Возникновение глубокой боли немного сложнее. Ноцицепторы из глубоких тканей (суставы, мускулатура) формируют синапсы на клетках спинного мозга, которые дополнительно получают входы от ноцицепторов кожи (рис. 15.6Б). Эти клетки возбуждаются ноксической стимуляцией **глубоких тканей** и **кожи**. Другие клетки спинного мозга, напротив, активируются исключительно ноцицепторами глубоких тканей, они специфичны для **глубокой соматической боли** (рис. 15.6В). Все нейроны спинного мозга, которые активируются висцеральными ноцицепторами, дополнительно получают афферентацию ноцицепторов кожи и/или глубоких тканей (рис. 15.6Г). Выраженная конвергенция ноцицепторов из различных органов к общим нейронам спинного мозга имеет большое клиническое значение, потому что боли могут восприниматься диффузно и обширно, несмотря на процесс заболевания. Особенно часто висцеральные боли «передаются» в соматические зоны (см. 15.2 и рис. 15.7).

### 15.2. *Отраженная боль*

Именно при висцеральном заболевании боль часто ощущается не там, где возникает, но передается в соматическую область, афференты которой заканчиваются в тех же сегментах, что и висцеральные. Эта сегментарная организация проявляется в виде дерматомов на коже; **рис. 15.7**А и 14.5Б. При ишемии сердца (стенокардии или инфаркте миокарда) боль часто ощущается в левой руке. Очевидно, мозг не может однозначно определить, активируются ли соответствующие нейроны спинного мозга соматическими ноцицепторами из области руки или же висцеральными ноцицепторами из области сердца. **Зоны Геда** (по имени невролога Геда) описывают соматические участки, в которые преимущественно передается боль при заболеваниях висцеральных органов (рис. 15.7Б и В).

## *Медиаторы и рецепторы ноцицептивной синаптической передачи в спинном мозге*

! Синаптическое возбуждение ноцицептивных клеток спинного мозга осуществляется за счет высвобождения глутамата; нейропептиды и другие медиаторы модулируют синаптическую передачу.

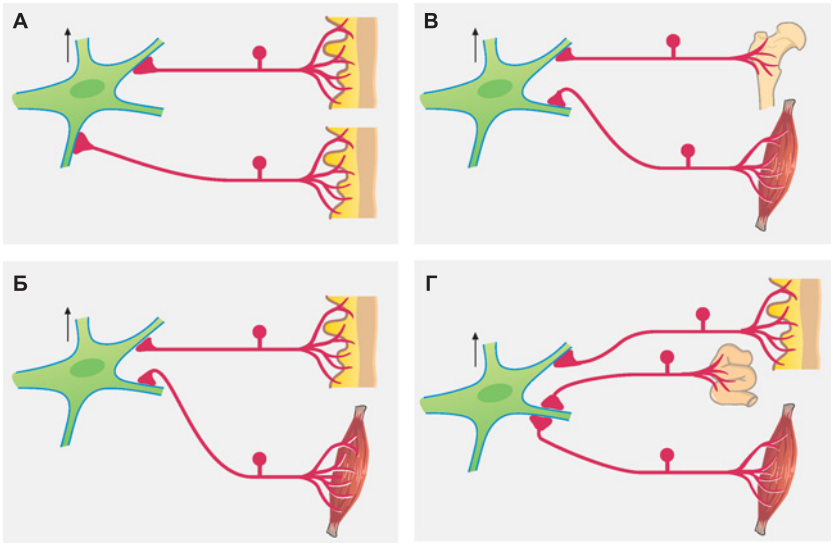



**Рис. 15.6. Конвергенция ноцицептивных афферентов на ноцицептивных нейронах спинного мозга.** Схематичное изображение нейронов восходящих путей спинного мозга с различными входами. **А.** Нейрон с конвергентным входом только из кожи. **Б.** Нейрон с конвергентным входом с поверхности кожи и из скелетной мускулатуры. **В.** Нейрон с конвергентным входом из глубоких тканей. **Г.** Нейрон с конвергентным входом из кожи, скелетной мускулатуры и внутреннего органа

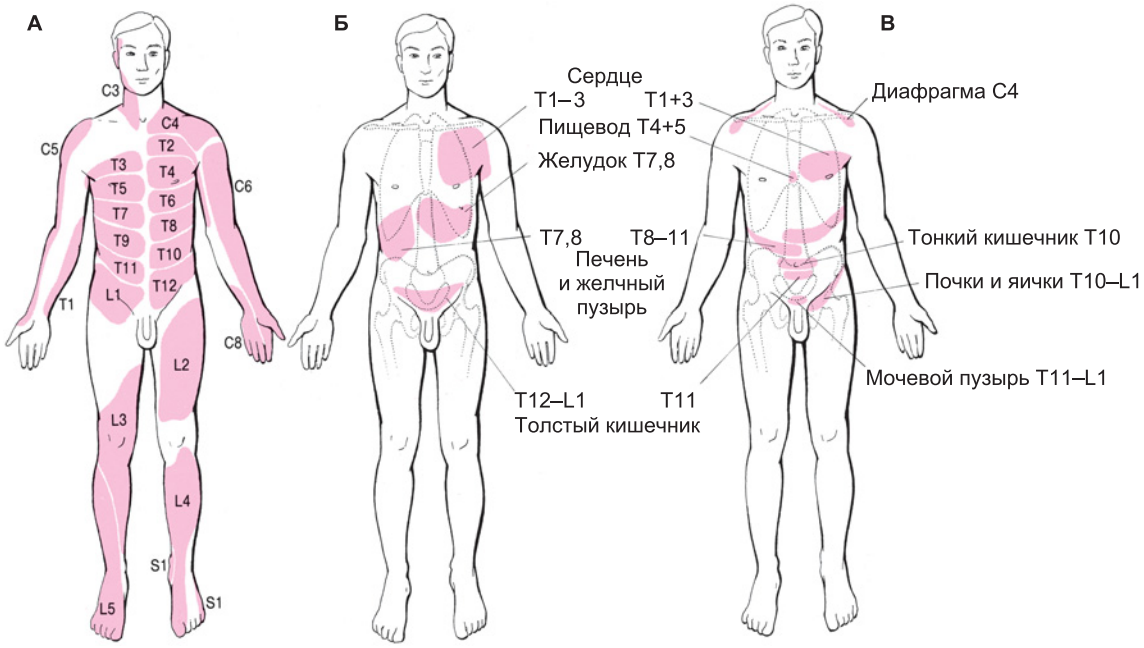



**Рис. 15.7. Дерматомы (А) и зоны Геда для областей груди и живота у человека (Б, В).** Обозначение спинномозговых нервов, через которые висцеральные афференты органов приходят в спинной мозг

**Возбуждающие и тормозные синапсы в ноцицептивных рецепторах.** На рис. 15.8 показан спинальный нейрон, в котором синаптически оканчиваются низкопороговый механорецептор (Aβ-волокна), ноцицептор (С-волокна) и тормозный интернейрон. Механорецепторы и ноцицепторы вырабатывают **глутамат** в своих синаптических окончаниях. Пептидергические ноцицепторы дополнительно высвобождают в синаптическую щель возбуждающие **нейропептиды — субстанцию Р** и **CGRP**.

Тормозные интернейроны вырабатывают в своих синапсах **ГАМК** и/или **глицин** или тормозящие нейропептиды, в основном опиоидные пептиды, такие как энкефалин (рис. 15.8). Постсинаптическая мембрана клетки спинного мозга обладает рецепторами для всех этих медиаторов (рис. 15.8, *внизу*). Насколько сильно нейрон спинного мозга будет реагировать на ноксический стимул (т. е. сколько потенциалов действия генерируется), зависит от того, насколько сильны возбуждающие и тормозные входы.

**Действие глутамата.** Глутамат активирует на постсинаптической мембране ионотропные N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA-рецепторы), ионотропные не-NMDA-рецепторы (AMPA- и каинатные рецепторы) и метаботропные рецепторы глутамата (разд. 5.8). При действии неноксических стимулов, активирующих только механорецепторы, глутамат, как правило, активирует только не-NMDA-рецепторы, прежде всего AMPA-рецепторы, поскольку возникающая деполяризация нейронов недостаточна для открывания NMDA-каналов. При действии ноксических стимулов NMDA-рецепторы открываются, так как высвобождение глутамата и нейропептидов при раздражении ноцицепторов вызывает такую сильную деполяризацию нейрона спинного мозга, что это снимает блокирование NMDA-рецепторов магнием («магниевая пробка»).

**Нейропластические процессы, опосредуемые активацией NMDA-рецепторов.** Если несколько сильных ноксических стимулов быстро следуют один за другим, активация каналов NMDA-рецепторов при каждом последующем стимуле приводит к все более сильной реакции нейрона спинного мозга (феномен «взвинчивания», или *wind-up*). Это кратковременная форма центральной сенсибилизации. При более длительной центральной сенсибилизации (разд. 15.5) NMDA-рецепторы, кроме того, играют значительную роль. Активация метаботропных рецепторов глутамата, кроме того, способствует развитию нейропластических процессов.

**Воздействие других медиаторов.** Рецепторы возбуждающих нейропептидов (субстанция Р, CGRP) усиливают глутаматергическую синаптическую передачу. Связывание этих нейропептидов с рецепторами вызывает усиление действия глутамата через активацию $G_s$-белков. Активация рецепторов ГАМК, глицина, тормозных нейропептидов (например, эндогенных опиоидов) действует на возбуждающие процессы противоположным образом (разд. 5.4, 5.8 и 15.4). Рецепторы аминергических медиаторов (серотонина, норадреналина и т. д.) опосредуют эффект тонического нисходящего торможения (разд. 15.4).

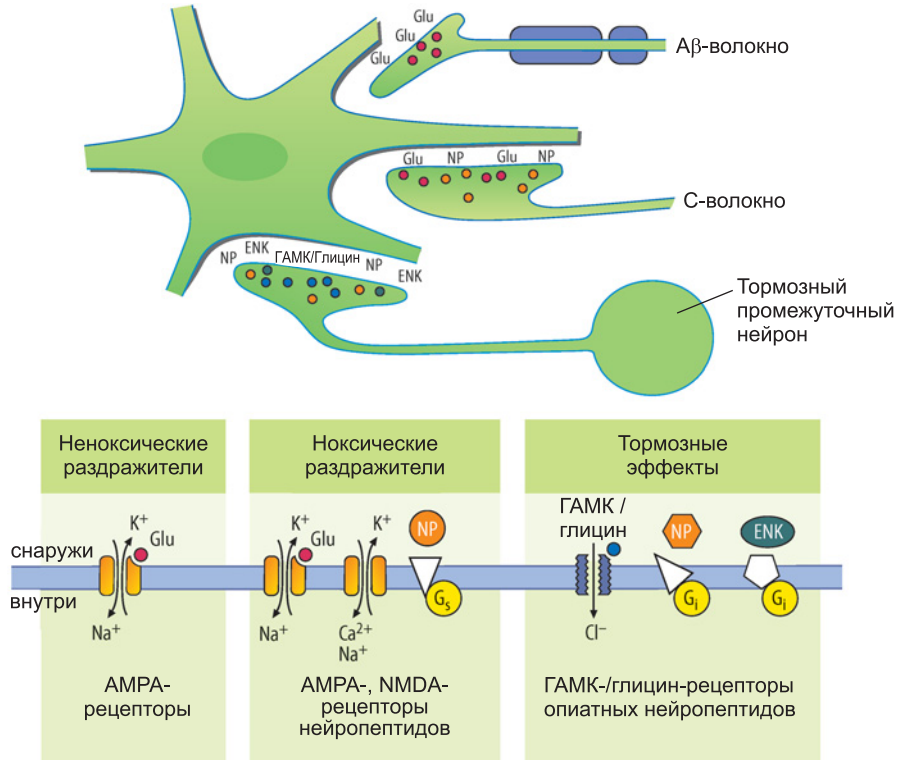



**Рис. 15.8. Синаптическая передача в спинном мозге.** Клетка спинного мозга получает возбуждающие входы от механорецептора (Aβ-волокно), ноцицептора (C-волокно) и тормозного интернейрона. Внизу представлены рецепторы для этих медиаторов в постсинаптической мембране. Glu — глутамат, NP — нейропептид, $G_s$ — стимулирующий G-белок, $G_i$ — G-белок с ингибиторным эффектом, Enk — энкефалин

**Коротко**

**Спинальная ноцицептивная система**

Спинальная ноцицептивная система возбуждает супраспинальные нейроны в стволе мозга и в таламокортикальной системе через восходящие пути, а через ноцицептивные интернейроны активирует мотонейроны и нервные клетки автономной нервной системы. **Ноцицептивные нейроны** в спинном мозге и ядре тройничного нерва получают конвергентные ноцицептивные входы от одного или нескольких органов (важная основа передачи боли). Они возбуждаются глутаматом, воздействующим на NMDA- и не-NMDA-рецепторы. Синаптическая передача модулируется нейропептидами и аминергическими медиаторами.

## 15.4. Таламокортикальная ноцицептивная система и эндогенные системы контроля боли

### *Таламокортикальная система и осознанное болевое ощущение*

! Возникновение осознанного болевого ощущения зависит от активации таламокортикальной системы; во время сна передача сенсорной информации от таламуса к коре блокируется.

**Таламокортикальная система и состояние бодрствования.** Только если таламокортикальная система находится в состоянии бодрствования, мы ощущаем боль. Во время сна, несмотря на то что ноцицепторы и спинальные ноцицептивные клетки могут активироваться и передавать ноцицептивную информацию в таламус по восходящим путям, дальнейшая обработка в таламусе блокируется, поэтому осознанного ощущения боли не возникает. Однако сильные болевые стимулы активируют восходящую ретикулярную систему, так что мы пробуждаемся.

**Ноцицепция и боль под наркозом.** При общем наркозе отключается осознанное восприятие болевых раздражителей. Ноцицептивные процессы в первичных афферентах и спинном мозге, напротив, не выключены. Чтобы подавить ноцицептивные процессы и на этом уровне, современный наркоз всегда включает в себя комбинацию обезболивающей терапии и выключения сознания.

### *Латеральная таламокортикальная система*

! Сенсорно-дискриминативный компонент боли формируется путем активации латеральной таламокортикальной системы.

**Латеральная система.** Ноцицептивные клетки внутри **вентролатерального комплекса таламуса**

и под ним возбуждаются через спиноталамический тракт и передают информацию в **сенсорную область коры S1**. Эти таламические и кортикальные клетки образуют **латеральную систему**. Ноцицептивные клетки в латеральной системе имеют мелкие рецептивные поля и организованы соматотопически. Клетки в зоне коры S1 не образуют собственных колонок, а смешиваются с нейронами других соматических модальностей. Активация латеральной системы отвечает за сенсорно-дискриминативный компонент боли.

**Кортикальная область S2.** Эта зона тоже связана с латеральной системой. При ноксической стимуляции одной стороны тела активируются ипсилатеральная и контралатеральная области S2. Рецептивные поля расположенных в них ноцицептивных клеток велики. Возможно, в зоне S2 ноксический раздражитель преобразуется в болевое ощущение, т. е. там стимулам придается свое значение. В S2 для формирования общей картины интегрируются тактильная, ноцицептивная и другая сенсорная информация, и создается целостность картины нашего организма и окружающей среды.

### *Медиальная таламокортикальная система*

**!** В медиальной таламокортикальной системе образуется аффективный компонент боли, формируются память и реакции внимания при действии болевых стимулов.

**Медиальная система.** Ноцицептивные нейроны в заднем и интраламинарном комплексах таламуса обладают крупными рецептивными полями и проецируются в ассоциативные области коры (см. ниже). Вместе с соответствующими областями коры они образуют **медиальную систему**. Она отвечает за аффективный компонент боли.

**Ассоциативные области коры. Островок** коры отвечает за взаимодействие сенсорной и лимбической систем. В основном **передняя часть поясной извилины** отвечает за внимание и выбор ответной реакции при ноксической стимуляции. **Префронтальная кора** участвует в формировании аффективного аспекта, эмоций и памяти. На кортикальном уровне активность ноцицептивной системы связана со многими другими нервными функциями.

### *Эндогенные системы контроля боли*

**!** Нисходящие пути из ствола мозга в дорсолатеральном канатике обеспечивают нисходящее торможение и фасилитацию.

**Нисходящие пути.** На рис. 15.2 (*справа*) показаны нисходящие пути, которые исходят из ядер ствола мозга. Ключевую роль играет **периакведуктальное серое вещество** (ПАС). Стимуляция ПАС может вызвать полное обезболивание. От ПАС волокна проецируются в большое ядро шва (БЯШ). Отсюда волокна в составе дорсолатерального канатика идут к спинному мозгу. ПАС в свою очередь принимает входы от многих областей мозга. Через эту систему мозг оказывает влияние на нейронные процессы в спинном мозге. Активность спинного мозга также влияет на эти ядра ствола мозга. Голубое пятно (*locus coeruleus*) наряду со своими проекциями в головной мозг имеет проекции к спинному мозгу. Нисходящие волокна заканчиваются в основном на **спинальных интернейронах**.

**Тоническое нисходящее торможение.** Важной функцией нисходящих волокон является **тоническое торможение нейронов спинного мозга**. Посредством нисходящего торможения увеличивается порог возбуждения нейронов спинного мозга, что ослабляет их реакции на ноксические стимулы. Спинализация после окончания спинального шока приводит к растормаживанию спинного мозга за счет устранения нисходящего тонического тормозного влияния. Тоническое нисходящее торможение вместе с сегментными тормозными интернейронами формирует **эндогенную антиноцицептивную систему**, которая удерживает болевые ощущения в некоторых рамках. Она, например, усиливается при остром воспалении. Наряду с нисходящими тормозными путями есть нисходящие возбуждающие пути. Они способствуют усилению обработки ноцицептивной информации в спинном мозге.

## 15.3. *Эффект плацебо*

При борьбе с болью болеутоляющий эффект может наблюдаться, когда пациент, сам того не зная, принимает, например, выглядящую как лекарство таблетку, не содержащую активного вещества. Этот эффект называется эффектом плацебо. Настоящее болеутоляющее средство должно быть более эффективным, чем действие плацебо (это обычно проверяется в двойных слепых исследованиях, при которых ни врач, ни пациент не знают, кто получит активное вещество, а кто — поддельный препарат). Эффект плацебо особенно часто объясняется психосоциальным контекстом лечения (главным образом ожиданием помощи). Существует множество свидетельств в пользу того, что ожидание активирует эндогенную антиноцицептивную систему, и, по меньшей мере, эффект плацебо может быть заблокирован введением налоксона, антагониста опиоидных рецепторов. Эффект плацебо, однако, выявлен не только для терапии боли, но и при лечении многих других заболеваний, например астмы или болезни Паркинсона.

**Эндорфины, эндоморфины, энкефалины, диморфины.** Эндогенные опиоиды, такие как эндорфины, эндоморфины, энкефалины и диморфины, наряду с другими ингибиторными медиаторами (например, ГАМК) служат важными **медиаторами** эндогенной антиноцицептивной системы. Они действуют на μ- (эндорфины, эндоморфины), δ- (энкефалины) и κ-рецепторы опиоидов (диморфин). Данные рецепторы присутствуют на мембранах ноцицептивных нейронов спинного мозга, ствола мозга и в супраспинальных регионах. Высвобождение эндогенных опиоидов и активация опиоидных рецепторов тормозит активность ноцицептивных нейронов (снижает выброс возбуждающих медиаторов и гиперполяризует постсинаптические нейроны). Воздействие опиоидов может блокироваться антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном. Терапевтически используемые опиоиды действуют на μ-рецепторы (разд. 15.6).

**Коротко**

**Таламокортикальная ноцицептивная система**

В таламокортикальной ноцицептивной системе формируется осознанное болевое ощущение. Поскольку обработка ноцицептивной информации в таламусе заблокирована во время сна, в этот период покоя у нас нет болевых ощущений. Ноцицептивные нейроны в таламусе находятся внутри и под вентролатеральным комплексом (эти нейроны проецируются в области коры S1 и S2 и вместе с ними образуют **латеральную систему**) и в заднем и интраламинарном комплексах, а также в субмедиальном ядре (эти нейроны проецируются в ассоциативные зоны коры и вместе с ними образуют **медиальную систему**). В коре несколько зон принимают участие в формировании болевого ощущения:

- область S1 в постцентральной извилине имеет сенсорно-дискриминативные функции;
- область S2 в теменной коре несет сенсорно-интегративные функции;
- островок участвует в сенсорно-лимбическом взаимодействии;
- передняя часть поясной извилины отвечает за внимание и выбор ответных реакций;
- префронтальная кора контролирует аффективный компонент, эмоции и память.

Нисходящие волокна от ствола мозга модулируют спинальную ноцицептивную обработку. Нисходящие тормозные пути вместе со спинальными интернейронами образуют **эндогенную систему контроля боли**. Важнейшими ядрами нисходящего торможения являются периакведуктальное серое вещество (ПСВ), которое активирует большое ядро шва (БЯШ), и голубое пятно. Эндогенные опиоиды и их рецепторы принимают участие в тормозном воздействии. Нисходящие пути с возбуждающим воздействием могут вызвать усиление боли.

## 15.5. Клинически значимые виды боли

*Формы проявления клинических болей*

! При заболеваниях органов возникают патофизиологические ноцицептивные боли; при повреждениях нервов — нейропатические боли.

**Значение клинически релевантных видов боли.** Зачастую это боли, которые указывают на болезнь. Без предупреждающей боли болезнь долгое время может оставаться незамеченной. Раковые заболевания, например, в течение долгого времени протекают безболезненно и поэтому обнаруживаются только на поздних стадиях. Кроме того, боли вынуждают нас вести себя так, как того требует лечение (например, осторожное обращение с конечностью). Клинически значимые виды боли возникают не только из-за простой активации ноцицептивной системы, здесь большую роль играют процессы нейропластичности.

Некоторые боли, например головные, «неощутимы» для медицинских исследований, как и хронические боли (см. ниже). Болезни, при которых боль является единственным симптомом, называются болевыми синдромами (например, мигрень).

**Патофизиологические ноцицептивные боли.** Заболевание органа, например воспаление, приводит к развитию характерного болевого синдрома, а именно к гипералгезии и болям в покое (**табл. 15.1**). Гипералгезия, как правило, не ограничена местом повреждения, или зоной первичной гипералгезии (**рис. 15.10**A), она охватывает и зону здоровой ткани вокруг очага болезни (вторичная гипералгезия).

Типичным примером кожной **гипералгезии** служит солнечный ожог. При ожоге развивается термическая и механическая гипералгезия, поэтому душ комнатной температуры и касания вызывают болевые ощущения. Иногда возникают боли в покое. Примером гипералгезии в глубоких тканях является боль во время движения при воспалении сустава. Воспаленный сустав причиняет боль не только при вывихе, но и при нормальных движениях в рабочей области сустава; пальпация также вызывает болевое ощущение.

**Нейропатические боли.** Они еще называются **невралгическими болями** (например, невралгия тройничного нерва, см. 15.4). Нейропатические боли возникают из-за повреждения нервных волокон, например, вследствие давления межпозвоночного диска на задние корешки спинного мозга или при сахарном диабете. Такие боли нередко являются острыми, жгучими, стреляющими и обычно не связаны с ноксическими стимулами. Они воспринимаются как аномальные. Кроме того, при нейропатических болях можно наблюдать гипералгезию и аллодинию.

**Таблица 15.1.** Формы проявления клинически относительных болей

| Симптом | Определение |
|---|---|
| Гипералгезия | Более сильное, чем в норме, болевое ощущение при болевой стимуляции; снижение болевого порога, так что стимулы неболевой интенсивности воспринимаются как болезненные (последнее также называется аллодинией, см. ниже) |
| Термическая гипералгезия | Повышенная болевая чувствительность в ответ на термические раздражители |
| Механическая гипералгезия | Повышенная болевая чувствительность в ответ на механические раздражители |
| Первичная гипералгезия | Гипералгезия в области повреждения или заболевания |
| Вторичная гипералгезия | Гипералгезия в здоровой ткани вне очага заболевания |
| Аллодиния | Возникновение болей в ответ на обычно неболевые стимулы, например прикосновение |
| Боли в покое | Спонтанные боли без произвольного механического или термического раздражения |

### 15.4. *Невралгия тройничного нерва*

**Патофизиология.** Это заболевание тройничного нерва может развиваться после повреждения его волокон. Часто нерв повреждается из-за давления на него верхней мозжечковой или базилярной артерии. Боли усиливаются при жевательных движениях или артикуляции.

**Терапия.** Назначается медикаментозное лечение, которое снижает возбудимость нервных клеток (разд. 15.6). Если оно безуспешно, проводится оперативное лечение, при котором между артерией и нервом прокладывают жировую ткань.

Удаление ветви нерва тоже может вызвать боль. Так, фантомная боль является нейропатической болью, которая может возникнуть после ампутации конечности (см. 15.5). При повреждениях в центральной нервной системе нередко возникают центральные боли (например, при таламическом синдроме в результате ишемии или при множественном склерозе).

**Хронические боли.** Обычно говорят о хронических болях, если они сохраняются в течении более полугода. При хронических заболеваниях (например, ревматоидном артрите, артрозе) боли могут быть важным симптомом заболевания спустя десятилетия.

### 15.5. *Фантомная боль*

**Причина.** Фантомная боль — нейропатическое болевое расстройство, которое возникает после ампутации или потери части тела, например конечности. При этом боль странным образом ощущается в отсутствующей части тела. Боль крайне неприятна, возникает эпизодически и часто мигрирует в проксимальном направлении в отсутствующей конечности.

**Патофизиология.** При фантомной боли происходит патологическая активация ноцицептивной системы, связанная с нейропластическими изменениями в коре. В нервном окончании могут возникать эктопические импульсы, которые неадекватно активируют ноцицептивную систему. Кроме того, в коре происходит реорганизация, при которой соматотопические области, соответствующие отсутствующей конечности, могут активироваться соседними областями. Это может приводить к патологической активации, которая проецируется в отсутствующую конечность.

**Терапия.** В тех случаях, когда эктопические импульсы из нервного окончания вызывают приступы боли, введение местного анестетика в расположенные рядом нервы или нервные сплетения может обеспечить временное облегчение боли.

В ряде случаев с помощью медицинских обследований невозможно установить причину боли. В связи с этим выявляется существенная **разница** между **ноцицепцией** (как процессом, вызванным патологиями) и **болью** (как субъективным ощущением). В этом случае боль едва ли служит проявлением патологического повреждения, она скорее оказывается сложным психическим процессом, в котором психологические и социальные факторы играют важную роль наряду с ноцицептивно-сенсорными. Это касается в основном болей в спине, которые появляются чаще всего при хронических болях.

## *Периферические механизмы воспалительных болей*

**!** Воспаление приводит к сенсибилизации полимодальных ноцицепторов и рекрутированию немых ноцицепторов.

**Сенсибилизация полимодальных ноцицепторов.** В воспаленной ткани из различных воспалительных клеток, тромбоцитов и плазмы высвобождаются медиаторы (**рис. 15.9**А). Эта воспалительная среда **сенсибилизирует** полимодальные ноцицепторы. Их порог возбуждения снижается настолько, что они активируются посредством обычных стимулов неноксической интенсивности (касанием, теплом), а их реакции на ноксические стимулы усиливаются (рис. 15.9Б). Сенсибилизация вызывает **первич-**

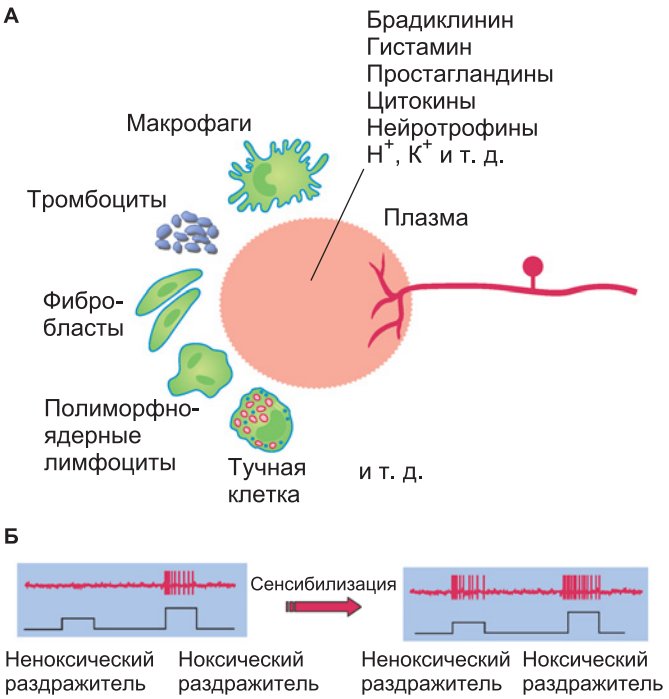



**Рис. 15.9. Сенсибилизация ноцицептора при воспалении. А.** Образование и выброс медиаторов воспаления из воспалительных клеток, тромбоцитов и плазмы. В области чувствительного нервного окончания они создают воспалительную среду. **Б.** Снижение порога возбуждения ноцицептора в процессе сенсибилизации: нервное окончание становится настолько чувствительным к механическим и термическим раздражителям, что обычные неноксические стимулы тоже возбуждают волокна

**ную гипералгезию** в воспаленной ткани. Кроме того, многие ноцицепторы в зоне воспаления демонстрируют спонтанную активность. Это создает основу для **болей в покое**.

**Рекрутирование немых ноцицепторов.** Наряду с полимодальными ноцицепторами сенсибилизируются и немые ноцицепторы. Из-за чрезвычайно высокого порога возбуждения данные рецепторы практически невозможно активировать в здоровой ткани (разд. 15.2). В результате сенсибилизации немые ноцицепторы становятся возбудимыми для механических и термических раздражителей. Они «рекрутируются» в качестве дополнительных ноцицепторов и усиливают ноцицептивный вход в спинной мозг. Сенсибилизация немых ноцицепторов представляет собой важный нейронный механизм висцеральных болей, например при стенокардии (боль при сокращениях ишемизированного миокарда).

**Механизмы сенсибилизации.** Сенсибилизация ноцицепторов происходит вследствие того, что воспалительные медиаторы активируют рецепторы в мембране чувствительных окончаний (рис. 15.5). Связывание большинства медиаторов со своими рецепторами активирует в первую очередь системы вторичных мессенджеров. Так, простагландин $E_2$ активирует аденилатциклазу с образованием цАМФ, что в свою очередь приводит к последующей активации протеинкиназы А. Последняя фосфорилирует ионные каналы, что делает их более чувствительными к механическим и термическим раздражителям. Многие медиаторы запускают «спонтанную активность» ноцицепторов.

### *Периферические механизмы нейропатических болей*

> **!** Основой нейропатических болей может стать генерирование эктопических импульсов в первичных афферентах.

**Возникновение эктопических потенциалов действия.** В поврежденных или больных нервных волокнах потенциалы действия вызываются не только рецепторными потенциалами чувствительного окончания. Они возникают либо в поврежденном месте, или в невроме (в «пучке нервных волокон» в том месте, где прорастают перерезанные нервные волокна), либо в ганглиозной клетке заднего корешка. Эктопическая активность может возникать эпизодически без определенного повода или при механическом раздражении поврежденного нерва. Эктопические импульсы также возникают в неноцицептивных афферентах с толстой миелиновой оболочкой.

**Механизмы образования эктопических импульсов.** В поврежденном участке в мембрану может быть встроено больше белков, обеспечивающих ритмическую генерацию импульсов (например, натриевые каналы). Вследствие этого поврежденный участок очень легко деполяризуется и генерирует потенциалы действия. Поврежденные нервные волокна в отличие от интактных аксонов деполяризуются и при воздействии воспалительных медиаторов. Последние высвобождаются из лейкоцитов или из местных шванновских клеток, которые сосредотачиваются в месте повреждения.

**Участие симпатической системы.** В некоторых случаях симпатическая активность вызывает патологическую возбудимость ноцицепторов. Интактные рецепторы не возбуждаются симпатической нервной системой. После повреждения нерва адренергические рецепторы могут быть встроены в мембрану ноцицептора. Из-за этого поврежденный афферент может быть активирован симпатической нервной системой. Взаимодействие между симпатическими волокнами и первичными афферентами может осуществляться в области чувствительных окончаний первичных афферентов и в ганглиях заднего корешка. После повреждения нерва симпатические волокна интенсивно прорастают в область клеточного тела первичных афферентов.

### *Центральные механизмы клинических болей*

**!** Центральная сенсибилизация усиливает ноцицептивные процессы в центральной нервной системе и повышает болезненность.

За периферической сенсибилизацией или эктопической импульсной активностью часто следует **центральная сенсибилизация**. Ноцицептивные нейроны в центральной нервной системе становятся более чувствительными к ноцицептивным входам. Центральная сенсибилизация до сих пор наблюдалась прежде всего в нервных клетках спинного мозга. Изменение реакции ноцицептивных нейронов в супраспинальных структурах (таламусе, коре и т. д.) может отражать спинальные процессы сенсибилизации или возникать в результате супраспинальной сенсибилизации.

**Спинальная сенсибилизация при воспалении.** На рис. 15.10 показана сенсибилизация ноцицептивного нейрона спинного мозга при периферическом воспалении. В ходе воспаления усиливаются реакции на раздражение как воспаленной, так и прилегающей здоровой ткани (реакции на стимуляцию участков 2 и 3). Рецептивное поле нейрона становится больше. Круг на рис. 15.10Б показывает рецептивное поле до развития воспаления, круг на рис. 15.10В демонстрирует расширение рецептивного поля во время воспаления (теперь стимуляция участков 1 и 4 также вызывает реакцию).

Сенсибилизированный нейрон спинного мозга реагирует на стимулы сильнее. Спинальная сенсибилизация объясняет, почему нередко и в здоровых участках вокруг очага воспаления возникает болезненная чувствительность — **вторичная гипералгезия** (рис. 15.10А). После завершения периферического процесса, вызывающего боль, спинальная сенсибилизация либо нормализуется, либо сохраняется и после повреждающего события. В последнем случае ноцицептивный вход может привести к долговременной потенциации (ДВП), которая становится независимой от ноцицептивного входа.

**Механизмы спинальной сенсибилизации.** Усиление реакций спинномозгового нейрона в ответ на раздражение воспаленной области опосредуется пре- и постсинаптическими механизмами. Сенсибилизированные ноцицепторы усиленно высвобождают глутамат и нейропептиды (субстанцию P и CGRP). Активация NMDA-рецепторов и рецепторов нейропептидов в клетках спинного мозга повышает их чувствительность (разд. 15.3 и рис. 15.8). Центральную сенсибилизацию можно предотвратить введением агонистов NMDA-рецепторов. В этом процессе принимают участие и другие медиаторы, например простагландины.

**Боль при кортикальной реорганизации.** Кортикальная реорганизация может способствовать возникновению фантомных болей (см. 15.5). Она изменяет нормальные «карты мозга». Зоны, которые больше не имеют сенсорного входа, «переходят в пользование» к другим сенсорным входами. Получаемые сигналы «ошибочно» соотносятся с более не существующей частью тела.

### *Хронификация боли с помощью процессов обучения*

**!** Процессы обучения могут приводить к персистированию боли.

**Корковые процессы обучения.** Болевая стимуляция, как и многие другие, может индуциро-

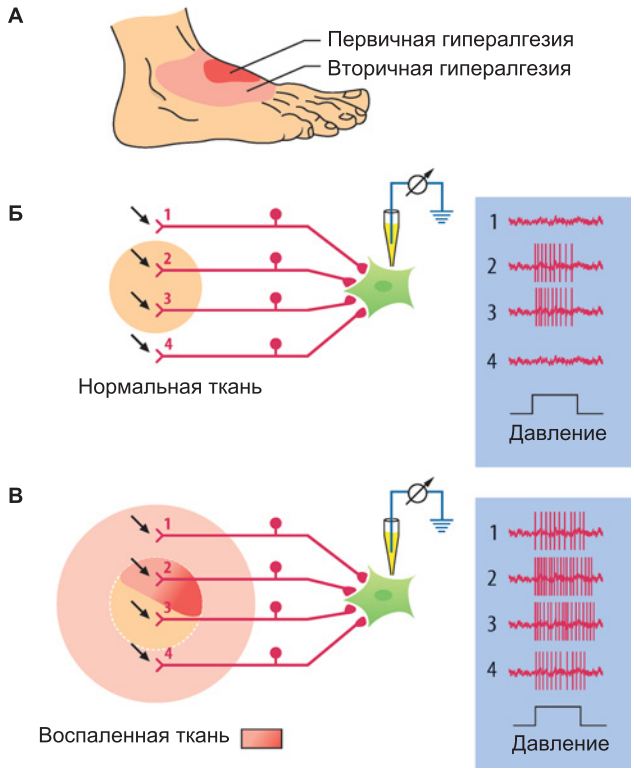



**Рис. 15.10. Первичная и вторичная гипералгезия и сенсибилизация ноцицептивного нейрона спинного мозга при воспалении. А.** Зоны первичной гипералгезии (соответствуют месту повреждения) и вторичной гипералгезии (здесь ткань здорова). **Б.** Рецептивное поле нейрона спинного мозга (*круг*) в здоровой ткани. При ноксическом давлении на участки 2 и 3 (они лежат в первоначальном рецептивном поле) генерируются потенциалы действия, при ноксическом давлении на окружающую ткань (участки 1 и 4) такого не происходит. **В.** После развития воспаления в рецептивном поле усиливается реакция на механическое раздражение воспаленной области (давление на участок 2); раздражение прилегающей ткани (участок 3) также вызывает усиленную активность. Кроме того, рецептивное поле увеличивается так, что при стимуляции участков 1 и 4 генерируются потенциалы действия. (Б, В — по данным Fölsch, Kochsiek и Schmidt, 2000)

вать корковые процессы обучения. Для них типично формирование ассоциаций. В процессах как **классического**, так и **оперантного обусловливания** боль связывается с другими переживаниями. Таким образом, пациент, страдающий от боли, может заметить, что получает гораздо больше внимания из-за болезни или же что его боль в спине воспринимается как основание для нетрудоспособности, а не как личная потеря трудоспособности или мотивации (в этом случае боль **положительно усиливается**, потому что у нее есть полезная функция).

**Диссоциация ноцицепции и боли.** При острых болях обычно существует хорошая корреляция между ноцицепцией и болью. Интенсивность боли определяется степенью ноцицепции. Если болевое ощущение запускает описанные выше процессы обучения, боль все больше и больше утрачивает свою первоначальную функцию, а именно предупреждение о повреждении ткани. Как стало известно, боли при этом помимо ее первоначального значения придается еще и психологическое. Часто пациент не знает об этих процессах обучения.

### Коротко

**Клинически значимые виды боли**

К клинически значимым видам боли относятся **патофизиологические ноцицептивные боли**, которые возникают при патофизиологических изменениях в ткани (воспалении, повреждении и т. д.) (при этом нервная система остается неповрежденной), и **нейропатические боли**, которые являются результатом повреждения или заболевании самих нервных клеток или нервных волокон. При заболеваниях нейронов ЦНС могут возникать центральные боли. При **хронических болях** зачастую нет связи между ноцицепцией и болью.

Патофизиологическая ноцицептивная боль возникает из-за сенсибилизации ноцицепторов в очаге заболевания (периферическая сенсибилизация как основа первичной гипералгезии). Важным периферическим механизмом нейропатических болей является эктопическое возникновение потенциалов действия в поврежденном участке или в ганглии заднего корешка. В результате поступления ноцицептивной информации часто возникает центральная сенсибилизация, которая усиливает чувствительность ноцицептивных клеток центральной нервной системы. Последнее может вызвать **вторичную гипералгезию**.

Кортикальная реорганизация (изменение корковой соматотопии) рассматривается как механизм, ответственный за **фантомные боли**. Клетки коры активируются «неправильными» нейронами.

Корковые процессы обучения (классическое и оперантное обусловливание) способствуют **хронификации боли**, из-за этого часто возникает расхождение между процессом ноцицепции и болью, а боль приобретает иное, например психологическое, значение.

## 15.6. Основы терапии боли

*Фармакологическая болевая терапия*

**!** С болью можно бороться каузально и/или симптоматически; для медикаментозной болевой терапии имеются группы веществ с различными механизмами действия.

**Каузальная и симптоматическая терапия боли.** Эффективная болевая терапия — одна из важнейших врачебных задач, поскольку при большинстве заболеваний именно боль больше всего беспокоит пациента. Наиболее эффективна **каузальная терапия** (устранение вызывающего боль патологического процесса). Однако, поскольку процесс лечения может занимать много времени, прежде всего с болью нужно бороться с помощью **симптоматической терапии**. При хронических заболеваниях нередко необходима многолетняя симптоматическая терапия.

Наиболее важна **медикаментозная терапия**. При заболеваниях опорно-двигательного аппарата особенно успешно применяются **физические** методы терапии, в некоторых случаях облегчению боли способствует **акупунктура**. Редко для борьбы с болью используются нейрохирургические методы лечения.

**Нестероидные анальгетики.** Часто для борьбы с болью применяются **нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)**, например ацетилсалициловая кислота. НПВС ингибируют **циклооксигеназы**. Последние являются важными ферментами, участвующими в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты. Поскольку простагландины служат важными медиаторами воспаления, а ноцицепторы имеют рецепторы к простагландинам, ингибиторы циклооксигеназ уменьшают как интенсивность протекания воспалительного процесса, так и сенсибилизацию ноцицепторов. Циклооксигеназы есть также в первичных афферентах и спинном мозге, и, поскольку образующиеся там простагландины способствуют центральной сенсибилизации, НПВС действует и в центральной нервной системе.

**Специфические блокаторы циклооксигеназы-2.** Простагландины, образующиеся при воспалении, как правило, синтезируются циклооксигеназой-2. Этот фермент относится к индуцибельным и активируется только при соответствующей стимуляции. Во многих органах есть циклогеназа-1, которая синтезирует простагландины для физиологических процессов. Например, они обеспечивают важную функцию защиты желудка от агрессивной соляной кислоты. Таким образом, применение неселективных блокаторов циклооксигеназ, например ацетилсалициловой кислоты, приводит не только к уменьшению болевых ощущений, но зачастую и к побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта вплоть до летального желудочного кровотечения. Использование селективных блокаторов циклооксигеназы-2 позволяет в значительной степени уменьшить такие побочные эффекты.

**Опиаты.** В то время как НПВС классифицируются как слабые анальгетики, опиаты характеризуются более сильным обезболивающим действием. Используемые в терапии **опиаты**, такие как **морфин**, действуют на **μ-рецепторы опиоидов**, которые встречаются во многих областях ноцицептивной системы. Важным местом воздействия является **спинной мозг**. Там морфин, с одной стороны, препятствует высвобождению медиаторов из ноцицептивных афферентов (пресинаптическое воздействие), с другой стороны, гиперполяризует клетки спинного мозга (постсинаптическое воздействие). Кроме того, считается, что морфин активирует нисходящее торможение, а также влияет на многие структуры головного мозга, участвующие в обработке болевых стимулов (разд. 15.4).

**Трехступенчатая схема ВОЗ.** Для использования НПВС и морфина существует поэтапная схема, рекомендуемая ВОЗ. При легких или средних болях назначают НПВС (ступень 1). При средних или сильных болях используют НПВС и слабо действующий опиат (ступень 2). Сильные боли лечат НПВС и сильнодействующими опиатами (ступень 3).

**Местные анестетики.** Боль можно лечить местным обезболиванием с использованием местного анестетика или с помощью блокады нерва инфильтрационной анестезией. На слизистых оболочках для поверхностной анестезии можно использовать местные обезболивающие средства. Тем не менее нельзя блокировать проведение потенциалов действия надолго, потому что это затрагивает не только ноцицепторы, но и другие сенсорные, моторные и эфферентные нервные волокна.

**Медикаменты, снижающие возбудимость, и антидепрессанты.** С нейропатической болью часто успешно борются с помощью **противосудорожных препаратов (антиконвульсантов)**, которые обычно снижают возбудимость нервных клеток. **Антидепрессанты** усиливают эндогенное торможение боли путем ингибирования обратного захвата медиаторов норадреналина и серотонина. Последний, а также другие психотропные препараты, не только влияют на ноцицептивную систему, но и способствуют уменьшению боли путем борьбы с депрессией и напряжением.

## 15.6. *Оперантная терапия боли*

Исследования достоверно показывают, что **хроническая боль** независимо от патофизиологических изменений более чем на 60% вызвана когнитивными и психологическими механизмами обучения. Соответственно медикаментозная терапия мало эффективна. У этих пациентов необходимо, скорее, лечить физиологические и психологические причины боли как единое целое и анализировать зависимость от процессов обучения, в основном имеющих социальный характер. Этот диагностический процесс называют **поведенческим анализом**. При последующей оперантной терапии устраняются усиливающие боль влияния и закрепляется поведение, ослабляющее боль.

В зависимости от индивидуальной истории болезни и биографии пациента для достижения цели используются различные стратегии:

- лечащие врачи учатся обращать внимание не на заявления о боли, а на свободные от боли фазы или несовместимое с болью поведение;
- иммобилизация заменяется **активной тренировкой**, которая задействует неиспользуемые мышечные группы и освобождает перегруженные (*learned non-use*);
- употребление болеутоляющих препаратов заменяется приемом их по режиму, иногда лекарство отчасти заменяется плацебо;
- визиты к врачу ограничиваются чрезвычайными мерами;
- с помощью тренировки социальных навыков закрепляются поведение и способы выражения эмоций, которые в социальном окружении ведут к увеличению положительного социального подкрепления;
- контракт-менеджмент предписывает увеличение моторной и социальной активности пациентов и врачей.

**Оперантная тренировка** является наиболее успешным методом устранения хронических болей. Однако, поскольку она приводит к трудновыполнимым изменениям всей социальной жизни пациента и требует много работы со стороны терапевтов, к сожалению, данный метод редко применяется.

### *Физические методы терапии боли*

**!** Физические методы терапии могут облегчить боль в опорно-двигательном аппарате.

**Иммобилизация и стимуляция.** На острых стадиях заболевания покой и иммобилизация способствуют облегчению боли, потому что уменьшают активность сенсибилизированных ноцицепторов. Кроме того, боль, особенно хроническую, можно облегчить с помощью **массажа**, **лечебной гимнастики** и **физиотерапии**. Предположительно, эти меры оказывают косвенное обезболивающее действие, поскольку способствуют процессу заживления, корректируют неправильное положение и расслабляют мышцы.

**Лечение холодом и теплом.** Холод снимает острую боль. Он борется с воспалительным процессом, уменьшая кровоснабжение и замедляя метаболические процессы. Кроме того, температура в тканях в ходе лечения может опускаться ниже температурного порога, при котором возбуждаются сенсибилизированные рецепторы. Тепло, скорее,

полезно при хронических болях. Считается, что тепло стимулирует кровообращение и поддерживает процессы заживления.

**Акупунктура.** У некоторых пациентов акупунктура снимает боли, выходя при этом за рамки эффекта плацебо. Предположительно, акупунктура активирует систему эндогенного торможения (разд. 15.4). Здесь работает принцип контрстимуляции. Болевые ощущения часто подавляются другими одновременно действующими сенсорными стимулами, например при потирании и царапании больного места (афферентное торможение). Согласно этой концепции, акупунктура запускает афферентное торможение. До сих пор, однако, не известно, почему именно стимуляция определенных акупунктурных точек особенно эффективно вызывает афферентное торможение.

**Коротко**

**Основы терапии боли**

Нестероидные противовоспалительные вещества (**НПВС**) ингибируют синтез простагландинов и предотвращают сенсибилизацию. **Опиаты** пресинаптически тормозят высвобождение медиаторов, активируя μ-рецепторы опиоидов, и вызывают гиперполяризацию постсинаптической мембраны.

**Местные обезболивающие** блокируют проведение потенциалов действия, а **антиконвульсанты** снижают возбудимость нервных клеток. Медикаментозная терапия может быть дополнена **физической терапией боли**. К ней относятся иммобилизация, массаж, лечебная физкультура, акупунктура, лечение холодом и теплом.

## Литература

Bisbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 139: 267–284

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Handwerker HO (1999) Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer, Berlin Heidelberg New York

McMahon SB, Koltzenburg M (2006) Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th ed. Elsevier, Churchill, Livingston

Schaible H-G (2006) Peripheral and central mechanisms of pain generation. In: Stein C (ed) Handbook of Expiremental Pharmocology, Vol. 177. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 4–28

Schaible H-G, Richter F (2004) Pathophysiology of pain. Langenbeck's Arch Surg 389: 237–243

Schmidt RF, Willis WD (2007) Encyclopedia of Pain. Springer, Berlin Heidelberg New York

# Глава 16

# Коммуникация человека: слух и речь

*Ханс-Петер Ценнер*

## Введение

На 2-м году жизни Б. К. родители обратили внимание, что у их ребенка совсем не развивается речь. На обследовании у врача после проведения ряда анализов было выявлено, что у девочки отсутствуют какие-либо отоакустические эмиссии (акустическая проводимость из внутреннего уха) и потенциалы ствола мозга (следовательно, отсутствует проведение электрического сигнала по слуховому тракту). Дальнейшая слуховая диагностика показала, что Б. К. глухая. По результатам генетической экспертизы стало известно, что ген, отвечающий за каналы KCNQ4, является дефектным.

Накануне дня рождения ребенка была проведена операция: во внутреннее ухо девочки был вживлен кохлеарный имплант (пучок электродов для электрической стимуляции слухового нерва на протяжении всей жизни). Сейчас Б. К. может слышать, успешно учит родной язык, уже может говорить по телефону и посещает обычную школу.

Слух и речь являются важнейшими средствами коммуникации человека. Без них лекции и даже фильмы и телевидение становятся практически бессмысленными, беседа с друзьями уже невозможна. Человеческое ухо способно извлекать очень сложную и подробную информацию из окружающего мира. В значительно большей степени, нежели любое другое чувство, наш слух отвечает за человеческую речь и ее развитие. Потеря слуха по любой причине в зрелом возрасте или врожденная глухота для некоторых людей равносильна коммуникативной катастрофе. В результате утраты слуха пострадавший может оказаться в изоляции, едва ли понятной здоровому человеку.

## 16.1. Ухо и звук

### *Ухо*

! Ухо раздражается звуковыми сигналами; звуковые сигналы вызывают вибрации в среднем ухе, что приводит к формированию бегущей волны во внутреннем ухе, затем к механоэлектрической трансдукции сигнала в волосковых клетках и, наконец, к активации слухового нерва.

**Задачи уха.** Ухо считается наиболее чувствительным органом чувств человека. Адекватным стимулом для него является звук. Он проходит через внешний слуховой проход и попадает на барабанную перепонку — мембрану, замыкающую слуховой проход и образующую границу с заполненным воздухом средним ухом. Через слуховые косточки среднего уха звук передается во внутреннее ухо.

В заполненном жидкостью внутреннем ухе энергия звука распространяется в виде «бегущей» волны. Задача сенсорных клеток внутреннего уха — преобразовать этот механический звуковой сигнал в эндогенный, биоэлектрический или биохимический сигнал.

В результате этого процесса трансдукции сенсорная клетка с помощью медиатора передает сигнал в слуховой нерв. Слуховой нерв, ствол мозга и слуховой тракт передают полученную информацию в виде серии потенциалов действия, однако на пути через слуховой тракт к коре головного мозга они претерпевают несколько синаптических переключений.

**Близость к мозгу.** Непосредственная близость нашего органа слуха к мозгу нередко может приводить к тому, что возникающие заболевания уха, разрушающие ткани, будут распространяться на мозг, что в итоге может повлечь за собой смерть (см. 16.1).

### 16.1. *Холестеатома*

**Патология и причины.** Холестеатома — это хроническое нагноение косточек среднего уха, которое в отсутствие хирургического вмешательства заполняет все ухо и может вызвать воспаление головного мозга и мозговых оболочек, в итоге приводя к смерти. Нагноение перерождается в многослойный плоский ороговевающий эпителий в полости среднего уха, инфицированного бактериями извне.

**Терапия.** Лечение состоит из двух частей: микрохирургической операции (тимпанопластики) и дополнительного приема антибиотиков. При операции в первую очередь радикально удаляется воспаление и, как правило, значительные части среднего уха (например, слуховые косточки). В дальнейшем реконструкция среднего уха тоже осуществляется посредством тимпанопластики (см. 16.2).

**Акустика.** Адекватным раздражителем для уха является звук. Описанием звука с физической точки зрения занимается акустика. Физиологические, биохимические и анатомические процессы восприятия звука, напротив, называются слуховыми или аудитивными.

### *Звуковые волны*

**!** Ухо может перерабатывать звуковые волны, малейшие колебания давления воздуха; они могут быть охарактеризованы частотой и звуковым давлением.

**Тоны.** В повседневной жизни звук возникает в результате колебания давления воздуха. Частота звука измеряется в Герцах (1 Гц — 1 колебание в секунду). Тон представляет собой синусоидальную волну, которая состоит только из одной частоты (**рис. 16.1**). Субъективно между частотой и высотой воспринимаемого тона существует связь. Чем выше частота колебаний, тем выше воспринимаемый звук. Однако чистые тоны в ежедневной жизни встречаются редко. Тем не менее в клинической практике они применяются для проверки слуха у пациентов.

**Звуки.** Музыка, как правило, состоит не из чистых тонов, а из созвучий. При этом речь идет об основном тоне с многочисленными обертонами, частота которых является целым числом, кратным основной частоте.

**Шумы.** Звуковые события повседневной жизни в той или иной степени охватывают практически все частоты слухового диапазона. Они называются шумами.

**Звуковое давление.** Кроме частоты, звуковые события характеризуются амплитудой возникающих колебаний. Эта амплитуда называется звуковым давлением. Как любое другое давление, оно измеряется в Паскалях (1 Па = 1Н/м$^2$). Диапазон звукового давления, обрабатываемый в ухе, или динамический диапазон уха, очень обширен. При 1000 Гц, например, минимальное слышимое звуковое давление составляет $3{,}2 \cdot 10^{-5}$ Па и может быть увеличено до болевого порога в 2 млн раз вплоть до 63 Па.

### *Децибел*

**!** В медицине наиболее важной единицей измерения звука служит децибел.

**Уровень звукового давления.** Из-за большого динамического диапазона человеческого уха (**рис. 16.2**) при определении звукового давления приходится иметь дело с громоздкими числами. Это слишком непрактично для ежедневного использования в клинической практике. Исходя из этого, в клинике принята другая единица из-

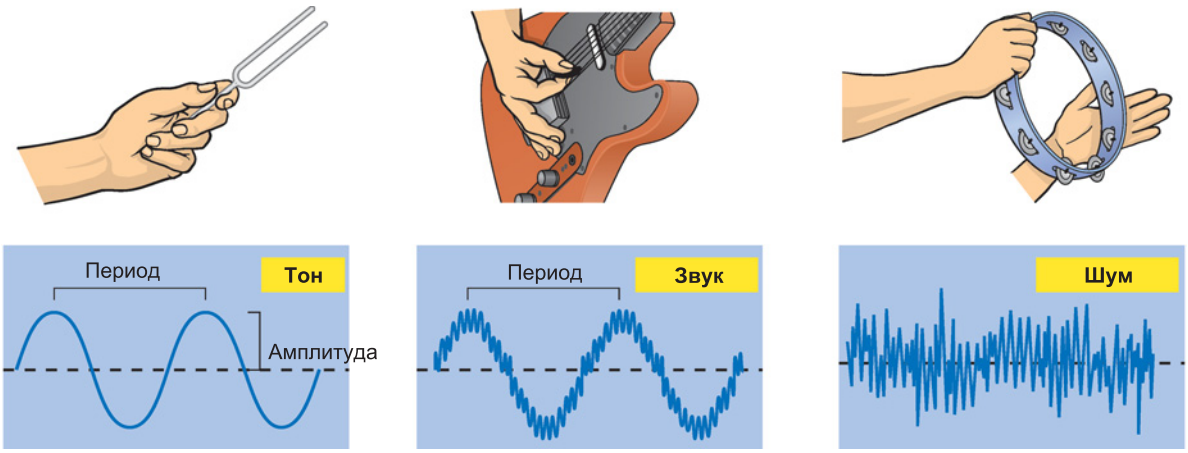



**Рис. 16.1. Уровень звукового давления тона, звука и шума в зависимости от времени.** Период можно определить только для чистого тона и звука, но не для шума. В отличие от тона, в звуке возникают дополнительные обертоны (дополнительные пики звукового давления на рисунке)

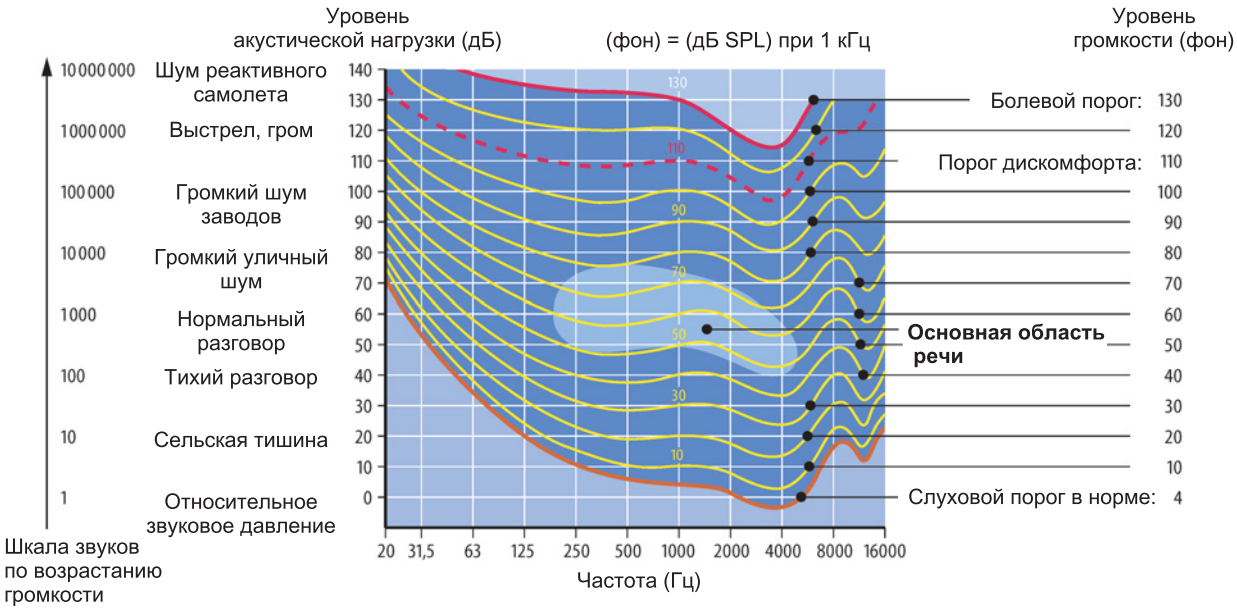



**Рис. 16.2. Изофоны, слуховая область и основная область речи** (светлая). Изофоны — линии одного уровня громкости в фонах. Обратите внимание, что по определению шкалы фонов и уровня звукового давления совпадают только на 1 кГц

мерения — уровень звукового сигнала. Этот показатель задается в децибелах (дБ) и может составлять от 0 до 120 дБ. Так, в техническом паспорте грузовика шум при езде, как правило, указывается в децибелах.

Термин «уровень» показывает, что описываемое звуковое давление $P_x$ находится в логарифмическом соотношении с едино установленным опорным звуковым давлением $P_0$ ($2 \cdot 10^{-5}$ Па). Точное определение уровня звукового давления в децибелах выглядит следующим образом:

$$L = 20 \log P_x/P_0.$$

**Многократное увеличение звукового давления.** Важно понимать, что рост громкости на несколько децибел в действительности означает увеличение физического звукового давления в несколько раз. Так, 20 дБ фактически равны десятикратному увеличению звукового давления (рис. 16.2). 80 дБ — это четыре десятикратных увеличения (80 : 20 = 4), т. е. возрастание звукового давления примерно в $10^4$ = 10 000 раз.

Ухудшение слуха пациента на 80 дБ, таким образом, означает, что для восприятия определенного тона ему требуется звуковое давление, в 10 000 раз большее по сравнению со здоровым человеком.

■■■ Термин «уровень» и соответственно децибельная шкала, используются физиками не только для описания звукового давления, но и для характеристики других величин (например, электрического напряжения). Для того чтобы избежать недоразумений, при обозначении уровня звукового давления в децибелах добавляется аббревиатура SPL (*sound pressure level*).

### *Звуковое давление и сила звука*

**!** Увеличение звукового давления приводит к увеличению громкости звука; увеличение частоты воспринимается как повышение тона.

**Тональная аудиометрия.** Одним из важнейших методов клинического обследования слуха является тональная аудиометрия. Для нее используется прибор, генерирующий чистые тоны (тональный аудиометр). С помощью наушников эти тоны предъявляются испытуемому отдельно для каждого уха. Звуковое давление воспринимается испытуемым с определенной субъективной громкостью: низкие частоты как низкие звуки, высокие частоты как высокие звуки. При одном и том же физическом звуковом давлении тоны в диапазоне частот от 2000 до 5000 Гц, однако, слышны громче, чем более высоко- или низкочастотные звуковые сигналы. Субъективная громкость, таким образом, зависит от частоты. Если требуется, чтобы пациент слышал все тоны одинаково громко (изофонно), нужно постоянно менять звуковое давление в зависимости от частоты. Линии равного уровня громкости (изофоны) будут иметь изогнутую форму (см. рис. 16.2). Они задаются в шкале фонов и в соответствии с определением совпадают с децибельной шкалой уровня звукового давления при частоте 1000 Гц.

**Слуховой диапазон.** Слуховой диапазон человека охватывает частоты от 20 до 16 000 Гц и уровни громкости между 4-м и 130-м фонами. На рис. 16.2 показана область человеческого слуха. В ее центре находится особенно важная основная речевая зона. Она охватывает частоты и громкости звука чело-

веческой речи. Если нарушение слуха затрагивает основную область речи, это приводит к серьезному ограничению понимания речи пациентом.

### Аудиометрия

**!** В ходе пороговой аудиометрии измеряют порог слышимости уха, из этого врач делает вывод о слуховом восприятии пациента.

**Пороговая аудиометрия.** В клинической практике тональный аудиометр применяется почти исключительно для определения уровней звукового давления для наиболее низких изофон. Фактически каждый звук, услышанный испытуемым, будет выше определенного низкого уровня звукового давления — порога слышимости. Поэтому говорят о пороговой аудиометрии. Порог слышимости зависит от частоты и минимален в диапазоне частот от 2000 до 5000 Гц. Он представляет собой изофону (4-й фон).

**Клиническая тональная аудиограмма.** Кривая порога слышимости (рис. 16.2) не всегда удобна для клинических исследований. Порог слышимости был многократно измерен у среднестатистического здорового человека на всех частотах и произвольно обозначен как потеря слуха 0 дБ. Клинический график порога слышимости изображается прямой (**рис. 16.3**), что создает четкую картину для повседневной медицинской практики. Эта форма представления называется тональной аудиограммой. Если пациент страдает от тугоухости, можно сделать вывод, что у него более высокий порог слышимости по сравнению со здоровым человеком. В аудиограмме основная линия в таком случае отклоняется на определенное количество децибел вниз от нормального слухового порога. Если здоровый человек заткнет оба уха пальцами, то отклонение аудиограммы составит примерно 20 дБ. В таком случае говорят о потере слуха на 20 дБ (рис. 16.3В).

**Сверхпороговая аудиометрия.** Врач может проверять слух и выше порога слышимости. Звуки при высоком уровне звукового давления ощущаются неприятными (порог дискомфорта) и даже болезненными (болевой порог). Вы можете испытать это на шумных дискотеках. Некоторые заболевания органов слуха связаны со снижением порога дискомфорта и болевого порога. Больные ощущают дискомфорт (гиперакустика) или боль даже при обычной речи или музыке.

#### Коротко

**Ухо и звук**

Ухо является наиболее чувствительным органом чувств человека и обрабатывает звуковые волны, т. е. волны сжатия или колебания давления воздуха. Эти колебания давления описываются звуковым давлением и частотой.

**Частота**

Тоны — это синусоидальные колебания, состоящие из одной частоты. Звуки чаще состоят из основного тона и нескольких обертонов, частота которых является целым числом, кратным основной частоте. Шумами называют звуковые явления повседневной жизни, которые могут охватывать в той или иной степени практически все частоты слухового диапазона. Увеличение частоты приводит к повышению слышимого тона.

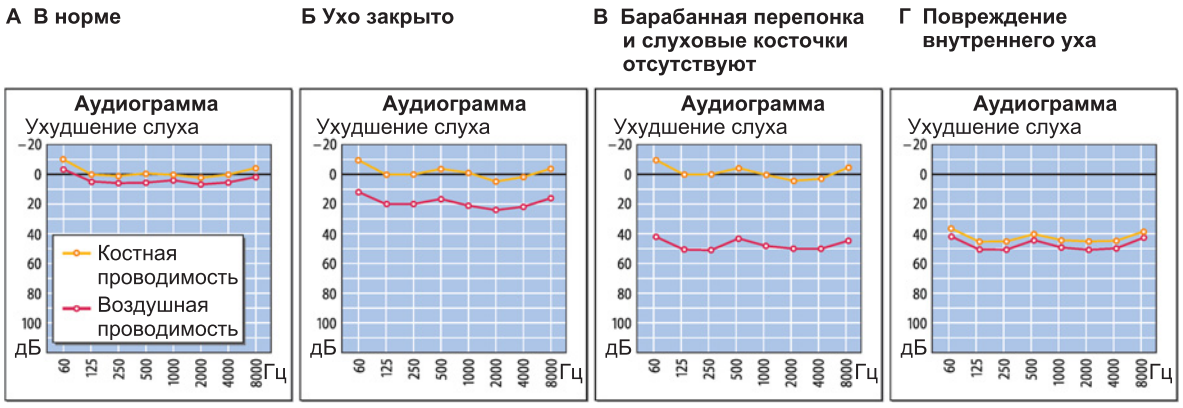



**Рис. 16.3. Тональная пороговая аудиометрия.** Порог для воздушной проводимости (наушники) обозначен *красным*, порог для костной проводимости (вибратор закрепляют на сосцевидном отростке височной кости) — *желтым*. **А.** Нормальная аудиограмма. **Б.** Нарушение проводимости звука примерно 20 дБ при закрытом слуховом проходе. **В.** Снижение проводимости звука на 40–50 дБ при повреждениях слуховых косточек и барабанной перепонки. Поскольку внутреннее ухо не повреждено, костная проводимость остается в норме. **Г.** Ухудшение слуха на 40–50 дБ в результате повреждения внутреннего уха. Внутреннее ухо не может воспринимать звук на нормальном уровне ни через воздушную, ни через костную проводимость

**Звуковое давление**

Помимо частоты, звуковое явление характеризуется амплитудой возникающих колебаний давления. Это давление называют звуковым давлением. Из-за большого динамического диапазона человеческого уха в клинических исследованиях применяют уровень звукового давления. Он изменяется в пределах от 0 до примерно 120 дБ. За несколькими децибелами в действительности скрывается увеличение звукового давления в несколько раз. Увеличение звукового давления приводит к увеличению громкости ощущаемого звука.

## 16.2. Проведение звука во внутреннее ухо

### *Строение уха*

**!** Человеческое ухо разделяется на наружное, среднее и внутреннее ухо.

Ухо человека состоит из наружного, среднего и внутреннего уха (**рис. 16.4**). Звук проходит через наружный слуховой проход, попадает на барабанную перепонку (воздушная проводимость) и, наконец, передает свою энергию посредством колебаний барабанной перепонки и слуховых косточек в овальное окно внутреннего уха. В то же время низкое звуковое сопротивление воздуха согласовано с высоким сопротивлением заполненного жидкостью внутреннего уха. Внутреннее ухо может обрабатывать вибрации костей черепа (костная проводимость).

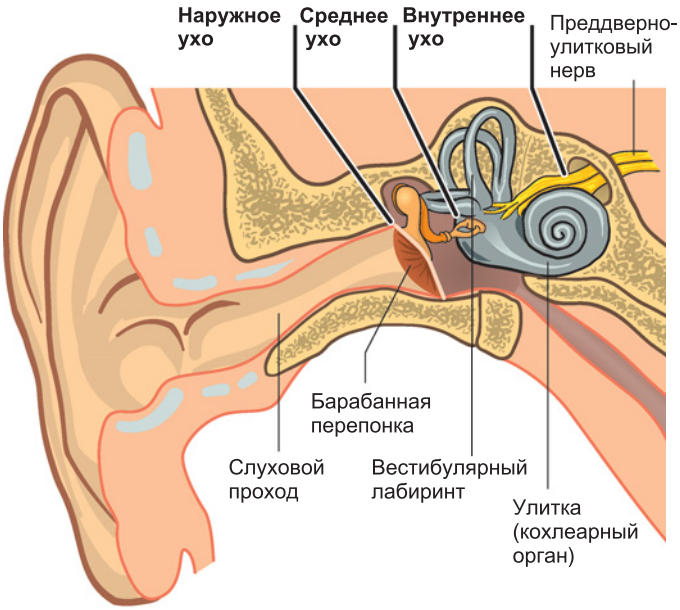



**Рис. 16.4. Схематичное изображение уха.** Продольный разрез наружного слухового прохода, пространственная схема среднего уха и улитки

### *Функция среднего уха*

**!** Среднее ухо является своеобразным мостом, позволяющим звуку преодолевать высокое звуковое сопротивление внутреннего уха; без участия среднего уха 98% звуковой энергии терялось бы при передаче.

**Среднее ухо.** В повседневной жизни звук проходит по воздуху через наружный слуховой проход к барабанной перепонке (воздушная проводимость). В среднем ухе молоточек соединен с барабанной перепонкой и через наковальню связан со стремечком (**рис. 16.5**). Основание стремени расположено на овальном окне внутреннего уха. Интактная и подвижная цепь слуховых косточек является условием для нормального слухового порога при воздушной проводимости (см. 16.2).

### 16.2. *Кондуктивная тугоухость*

**Причины.** Патологические изменения в цепочке слуховых косточек приводят к потере слуха, которая может быть измерена при исследовании воздушной проводимости с помощью тональной аудиограммы (кондуктивная тугоухость). Если слуховые косточки и барабанная перепонка разрушены, то звук, передаваемый путем воздушного проведения, должен напрямую попадать в заполненное жидкостью внутреннее ухо. Однако поскольку сопротивление звуковых волн (звуковое сопротивление) внутреннего уха из-за его наполненности жидкостью значительно выше, чем сопротивление воздуха, то на границе с внутренним ухом звук отражается примерно на 98%. Только 2% звуковой энергии проникает во внутреннее ухо и может восприниматься пациентом. В результате наступает глухота среднего уха.

**Терапия.** С клинической точки зрения недостающие слуховые косточки, например утраченные в результате их разрушения после хронического воспаления среднего уха, посредством микрохирургического вмешательства можно заменять крошечными искусственными протезами, к примеру, из титана (тимпанопластика). Приросшее стремя (например, в случае отосклероза) можно микрохирургически удалить лазером и вместо него имплантировать искусственное (обычный размер $4{,}25 \cdot 0{,}4$ мм), из платины и тефлона (стапедопластика). В большинстве случаев таким образом можно улучшить слух.

**Согласование сопротивлений.** У здорового человека звуковая энергия передается в среднем ухе не через колебания плотности воздуха, а посредством колебаний (вибраций) барабанной перепонки и слуховых косточек. Слуховые косточки анатомически устроены таким образом, что уменьшают отражение звука, так что из среднего уха

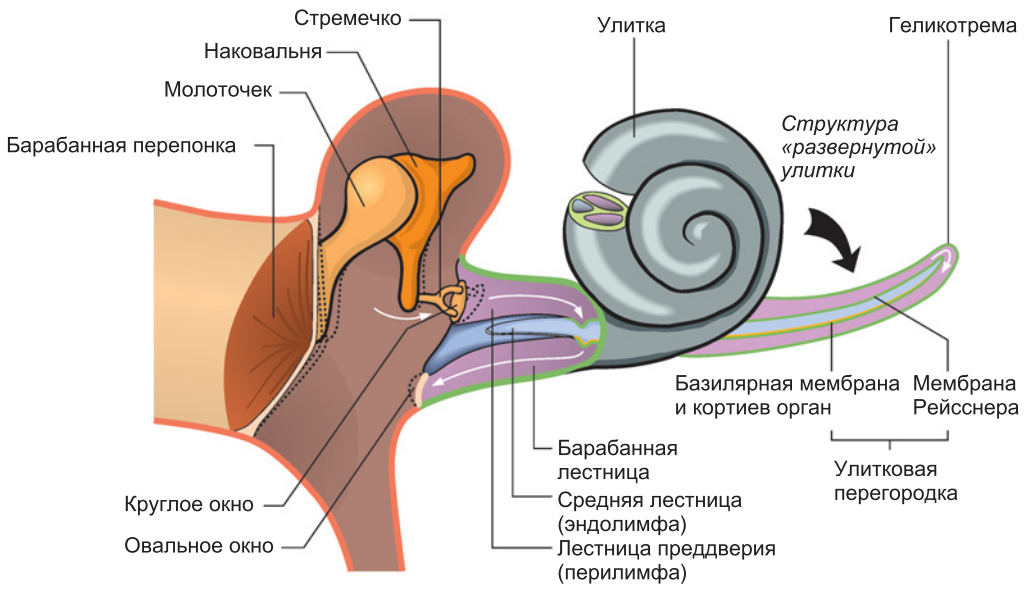



**Рис. 16.5. Схема среднего уха и улитки.** Для наглядности улитка представлена в развернутом виде

во внутреннее может передаваться в среднем 60% звуковой энергии (вместо 2%, т. е. в 30 раз больше, чем у больного без слуховых косточек). Аппарат барабанной перепонки и слуховых косточек, таким образом, согласует сопротивление воздуха с сопротивлением жидкости внутреннего уха. Согласование (сопротивление = давление/скорость) достигается тремя основными механизмами:

- Слуховые косточки функционируют как рычаги. В результате основание стремени давит на овальное окно сильнее, чем первоначальная звуковая волна на барабанную перепонку.
- Несмотря на это, клинически более значимо то, что площадь основания стремени значительно меньше, чем площадь барабанной перепонки. Поскольку давление = сила/площадь, благодаря строению барабанной перепонки и слуховых косточек достигается увеличение давления и вместе с этим увеличение сопротивления.
- Большое значение имеет уменьшение скорости движения стремени по сравнению с барабанной перепонкой, поскольку при передаче звукового сигнала через слуховые косточки происходит потеря амплитуды колебаний (меньшая амплитуда движений стремени = более низкая скорость стремени). Поскольку сопротивление = давление/скорость, более низкая скорость дает более высокое сопротивление в стремени по сравнению с барабанной перепонкой, что облегчает передачу звукового сигнала во внутреннее ухо. Вот пример из повседневной жизни: если нужно толкнуть заглохшую машину (высокое сопротивление машины), ее толкают медленно (с высоким сопротивлением толкающего), а не резким толчком (с более низким сопротивлением при этом).

### *Костная проводимость*

**!** Внутреннее ухо можно возбудить не только посредством воздушной передачи звука; благодаря костной проводимости внутреннее ухо может возбуждаться вибрациями черепных костей (структурный шум).

**Проведение звука через кости черепа.** Звук может проводиться во внутреннее ухо не только путем описанной выше воздушной передачи. В виде эксперимента колеблющееся тело, такое как камертон, может быть помещено на черепную кость. В результате возникающие в костях вибрации (структурный шум) будут передаваться в обход среднего уха напрямую во внутреннее ухо; явление называется костной проводимостью. Костная проводимость играет незначительную роль в слуховых процессах повседневной жизни. Тем не менее она используется врачами как при плановом обследовании пациента, так и при дальнейшей диагностике.

**Опыт Ринне и Вебера.** При клиническом обследовании пациента используют опыты Ринне и Вебера с камертонами.

- В опыте Ринне воздушная и костная проводимости в одном ухе сравниваются с проводимостями в другом. Для этого основание вибрирующего камертона прикладывают к сосцевидному отростку височной кости (за ухом) и держат там до тех пор, пока пациент не перестает слышать звук. Здоровый человек снова слышит звук, если камертон перемещают к уху (положительная реакция на опыт Ринне). При нарушениях проводимости пациент не слышит звук камертона возле уха (отрицательная реакция на опыт Ринне).
- Опыт Вебера основывается на сравнении костной проводимости с обеих сторон. Камертон по-

мещают посередине лба на линии волос, из-за чего возникает вибрация костей черепа. Люди с нормальным слухом ощущают звук либо в центре черепа, либо в обоих ушах одинаково громким. Человек с односторонним нарушением слуха воспринимает звук камертона в больном ухе значительно громче (латерализация). Здоровый человек может легко проверить это на себе, если при проведении опыта Вебера заткнет одно ухо пальцем. Он услышит звук именно в этом ухе.

**Латерализация.** При нарушениях звуковой проводимости ослаблена не только передача звука снаружи внутрь, но и в обратном направлении. Из-за нарушения проведения звука в опыте Вебера с камертоном внутреннее ухо с больной стороны теряет меньше звуковой энергии, чем в здоровом ухе (теория звукового потока). Внутреннее ухо слышит камертон громче.

**Определение тонального порога.** В клинике при проведении тональной пороговой аудиометрии используется костная проводимость. В медицинской практике описанная выше тональная аудиометрия (рис. 16.3) воздушной проводимости с использованием наушников служит лишь первым этапом обследования. На втором этапе врач заменяет наушник электромагнитным вибратором, который устанавливается на сосцевидный отросток височной кости (*processus mastoideus*) отдельно с каждой стороны. Таким образом, костная проводимость также проверяется при тональной аудиометрии. У здорового человека результаты обследований для воздушной и костной проводимости совпадают и располагаются на прямой на графике порога слышимости (рис. 16.3).

**Различие между воздушной и костной проводимостью.** При нарушениях проведения звука, например из-за повреждений слуховых косточек, при оценке воздушной проводимости (с помощью наушников) наблюдается ухудшение слухового порога (рис. 16.3). График аудиограммы смещается вниз. Напротив, костная проводимость (оценивается с помощью вибратора) при этом остается в норме, т. е. находится в пределах нормального слухового порога, поскольку энергия звука напрямую раздражает здоровое внутреннее ухо в обход среднего уха. При нарушении проведения звука можно наблюдать различия между воздушной и костной проводимостью на аудиограмме (воздушно-костный разрыв, *air-bone gap*).

**Коротко**

**Проведение звука во внутреннее ухо**

Ухо человека состоит из наружного уха, через которое звук посредством воздушной проводимости попадает на барабанную перепонку, среднего уха, в котором звук передается через слуховые косточки, и из внутреннего уха, где расположен орган восприятия звука. Среднее ухо играет большую роль в проведении звука во внутреннее ухо: без среднего уха 98% звука отражается от внутреннего уха и не воспринимается. Причиной является намного более высокое сопротивление внутреннего уха по сравнению с воздухом. Поэтому необходимо согласование сопротивлений, осуществляемых барабанной перепонкой и слуховыми косточками.

**Согласование сопротивлений**

Три основных механизма ответственны за согласование сопротивлений: 1) Площадь основания стремени значительно меньше, чем площадь барабанной перепонки. Поскольку давление является соотношением силы и площади, благодаря строению барабанной перепонки и слуховых косточек достигается увеличение давления. 2) Слуховые косточки действуют как рычаг, так что стремя воздействует с большей силой на овальное отверстие, чем изначальная звуковая волна на барабанную перепонку. 3) Скорость движений стремени ниже, чем скорость колебаний барабанной перепонки. Поскольку сопротивление = давление/скорость, более низкая скорость способствует более высокому сопротивлению в стремени и согласованию сопротивлений. Отражение звука, таким образом, снижается настолько сильно, что 60% энергии звука может поступать во внутреннее ухо.

## 16.3. Трансдукция звука во внутреннем ухе

### *Слуховой орган внутреннего уха*

! Слуховым органом уха является улитка внутреннего уха; ее сенсорные клетки называются волосковыми клетками.

**Внутреннее ухо.** Внутреннее ухо состоит из двух основных частей. Кохлеарный орган (улитка) отвечает за восприятие звука, а вестибулярный лабиринт — за чувство равновесия (разд. 17.1). В улитке внутреннего уха звуковой сигнал запускает бегущую волну вдоль трубчатого кортиева органа. Амплитудный максимум бегущей волны является функцией соответствующей частоты стимуляции в определенном месте кортиева органа. Колебания в кортиевом органе вызывают изгибание чувствительных волосков рецепторных (волосковых) клеток. В результате запускается процесс преобразования механического звукового сигнала в электрические и химические сигналы. Как следствие этого, внутренние волосковые клетки выбрасывают афферентный медиатор, активируя афферентные волокна слухового нерва. Внешние волосковые клетки отвечают за активное усиление максимума бегущей волны и стимуляцию внутренних волосковых клеток.

**Нейросенсорная тугоухость.** Некоторые заболевания внутреннего уха (см. 16.3) часто приводят к нарушению восприятия звука: так называемой кохлеарной нейросенсорной тугоухости. Эту патологию можно выявить с помощью применения описанных выше методов диагностики. На тональной аудиограмме линии, соответствующие воздушной и костной проводимости, будут одинаково смещаться вниз, поскольку порог слышимости снижается. Тем не менее выявленные значения порогов для воздушной и костной проводимости совпадают, поскольку само проведение звука в таком случае остается в норме (воздушная проводимость не нарушена).

При проведении опыта Вебера глухой на одно ухо пациент, напротив, будет слышать прошедший через кость звук в здоровом ухе, потому что порог в больном ухе у него повышен. Однако для проведения более полной и точной диагностики и назначения дальнейшего адекватного лечения обнаруженного нарушения слуха необходимы детальные знания о строении и функциях внутреннего уха.

### 16.3. *Внезапная глухота*

**Патология.** Внезапная глухота — это неожиданная, возникающая в течение нескольких секунд без диагностируемых причин тугоухость или глухота внутреннего уха. При тональной пороговой аудиометрии у пациента обычно выявляется одинаковое ухудшение порогов воздушной и костной проводимости.

Проведение регистрации транзиторных вызванных отоакустических эмиссий в большинстве случаев способно выявить участие внешних волосковых клеток.

**Прогноз.** В случае небольшого снижения слуха нередко возможно спонтанное выздоровление. Более тяжелые случаи ухудшения слуха или его потеря часто приводят к хронической утрате слуха и потере понимания речи.

## *Колебания во внутреннем ухе*

**!** Звуковой сигнал вызывает колебание мембран улитки; это приводит к возвратно-поступательным движениям кортиева органа с его волосковыми клетками.

**Улитка.** Улитка состоит из нескольких трубок, которые свернуты в форме раковины улитки в два с половиной витка. Сложную на первый взгляд анатомию легко понять, если представить улитку частично «развернутой» (рис. 16.5). В этом случае видно, что улитка состоит из четырех «трубочек», расположенных одна на другой (**рис. 16.6**), — из трех лестниц и кортиева органа. Две лестницы, лестница преддверия и барабанная, связаны между собой через геликотрему. От среднего уха они отделены основанием стремени в овальном окне или мембраной круглого окна.

**Перилимфа и эндолимфа.** Лестница преддверия и барабанная лестница заполнены перилимфой — жидкостью, которая имеет такой же состав, что и другие внеклеточные жидкости, т. е. содержит много $Na^+$. Под лестницей преддверия расположена средняя лестница, или перепончатый лабиринт. Она ограничена мембраной Рейсснера и кортиевым органом (рис. 16.6). Плотные контакты (*tight junctions*) делают среднюю лестницу непроницаемой.

Средняя лестница заполнена эндолимфой — особо богатой калием ($K^+$) жидкостью, напоминающей по составу внутриклеточную среду. Эндолимфа продуцируется сосудистой полоской (*stria vascularis*) в интенсивно снабжаемой кровью области стенки улитки. Для выделения калия маргинальные клетки полоски имеют соответствующие ионные каналы (например, $I_{SK}$-каналы).

**Кортиев орган с волосковыми клетками.** Ткань между средней и барабанной лестницами в честь своего первооткрывателя называется кор-

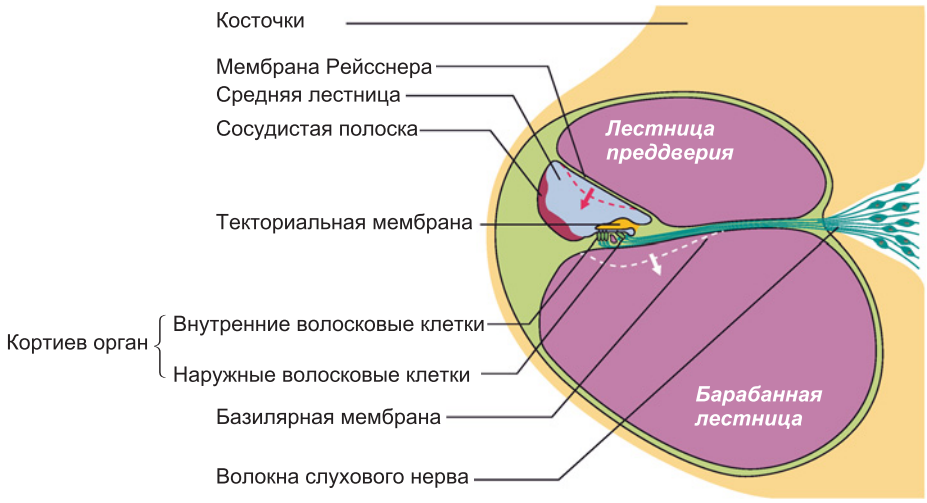



**Рис. 16.6. Поперечный срез улитки**

тиевым органом. Она содержит слуховые чувствительные клетки (волосковые клетки). Мембрана, граничащая с барабанной лестницей, называется базилярной мембраной.

**Возвратно-поступательные движения.** Если воздействовать на ухо ультразвуком, стремя колеблется вместе с мембраной овального окна, так что энергия звука через овальное окно передается перилимфе лестницы преддверия. Жидкость не сжимается и движется; при этом мембрана Рейсснера, средняя лестница и кортиев орган сдвигаются вниз (рис. 16.5, *белая стрелка*; рис. 16.6, *красная* и *белая стрелки*). Это также приводит к смещению жидкости в барабанной лестнице. Она не сжимается и может двигаться, поскольку мембрана круглого окна способна выгибаться в сторону среднего уха (рис. 16.5).

В дальнейшем при звуковых колебаниях происходит обратное движение: стремя и овальное окно снова движутся наружу, мембрана Рейсснера и кортиев орган — вверх, круглое окно — внутрь. Поскольку при этом волны звуковых колебаний входят и выходят из овального окна, этот процесс приводит к постоянному движению вверх и вниз (прогибу) мембран и кортиева органа внутреннего уха.

**Сильная чувствительность.** Высокую чувствительность человеческого уха можно оценить, учитывая, что ощутимое звуковое давление во внутреннем ухе приводит к отклонениям лишь на $10^{-10}$ мм, т. е. примерно на величину диаметра атома водорода.

### *Отклонение чувствительных ресничек*

**!** Движения мембран улитки друг относительно друга сдвигают чувствительные структуры волосковых клеток; это служит адекватным раздражителем для сенсорных клеток и инициирует механоэлектрическую трансдукцию.

**Волосковые клетки.** На поперечном разрезе (**рис. 16.7**) видны рецепторные клетки, лежащие в опорных клетках. Рецепторные и опорные клетки формируют кортиев орган. Рецепторные клетки также называются волосковыми клетками, поскольку имеют на апикальном конце до 100 волосообразных субмикроскопических отростков — стереоцилий (чувствительных ресничек). У человека есть три ряда внешних волосковых клеток, а также ряд внутренних волосковых клеток. Над ними (в средней лестнице) находится студенистая масса, текториальная мембрана, которая касается кончиков самых длинных стереоцилий внешних волосковых клеток. Таким образом, между текториальной мембраной и волосковыми клетками есть узкая щель, заполненная эндолимфой.

**Отклонение стереоцилий.** Вышеописанное вызываемое звуком движение вверх и вниз (прогибание) средней лестницы и кортиева органа приводит к относительному движению (сдвигу) текториальной мембраны и кортиева органа. Они лежат в параллельных, расположенных друг над другом плоскостях (**рис. 16.8**). При одновременном отклонении между двумя этими структурами возникает параллельный сдвиг. Так как текториальная мембрана касается кончиков самых длинных стереоцилий внешних волосковых клеток, при этом относительном движении она может отгибать стереоцилии внешних волосковых клеток (отклонять, сгибать, сдвигать) и таким образом адекватно раздражать эти сенсорные клетки (рис. 16.8).

**Особенность внутренних волосковых клеток.** Внутренние волосковые клетки, напротив, не имеют прямого контакта с текториальной мембраной. Можно представить, что узкий слой эндолимфатической жидкости скользит вперед и назад между текториальной мембраной и волосковыми клетками из-за сдвига текториальной мембраны (субтекториальный поток эндолимфы; *стрелки* на рис. 16.6 и 16.8). Это предназначено для того, чтобы сдвигать стереоцилии внутренних волосковых клеток и называется гидродинамической связью. Ниже показано, что разница в стимуляции внутренних и внешних волосковых клеток играет важную роль в понимании речи.

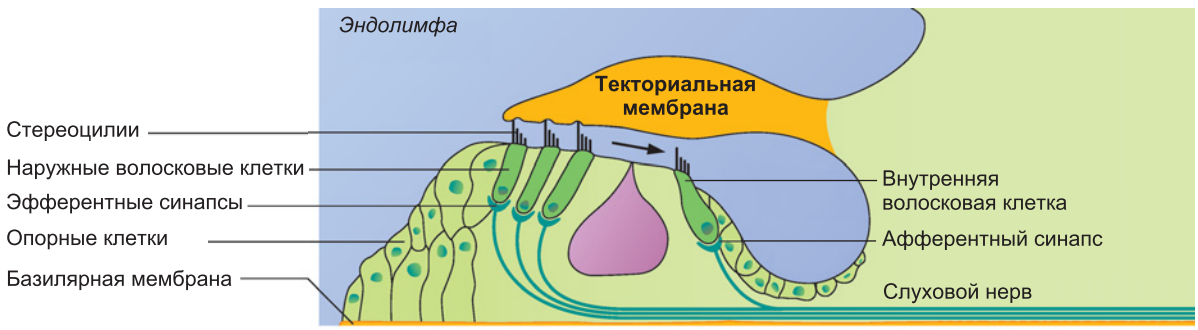



**Рис. 16.7. Поперечный срез кортиева органа.** На схеме показано расположение сенсорных клеток и афферентных нервных волокон. Наружные волосковые клетки контактируют с текториальной мембраной, внутренние волосковые клетки не имеют такого контакта. Таким образом, только внешние волосковые клетки контролируются текториальной мембраной. Внутренние волосковые клетки контролируются наружными клетками (*стрелка*)

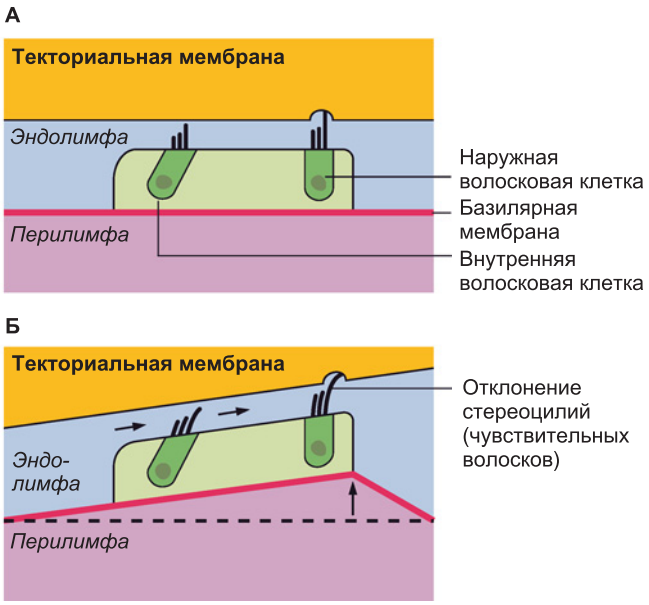



**Рис. 16.8. Механизм возбуждения волосковых клеток.** Схематичное изображение участка улитковой перегородки. Показано расположение волосковых клеток между текториальной и базилярной мембранами. **А.** В покое внешние волосковые клетки касаются текториальной мембраны, внутренние не касаются ее. **Б.** При отклонении улитковой перегородки. Вызванное бегущей волной смещение улитковой перегородки вверх — включая волосковую клетку — приводит к отклонению стереоцилий. Стереоцилии внешних волосковых клеток отгибаются текториальной мембраной. Стереоцилии внутренних волосковых клеток сдвигает поток эндолимфы (*стрелки*)

### *Процесс трансдукции*

> **!** Сдвиг чувствительных ресничек приводит к генерации рецепторного потенциала в волосковых клетках; в этом случае говорят о механоэлектрической трансдукции.

**Рецепторный потенциал.** Для волосковых клеток, как и для многих других, характерен клеточный (мембранный) потенциал. Если волосковая клетка находится в состоянии покоя, потенциал мембраны в покое (**рис. 16.9**) составляет примерно –70 мВ. Отклонение стереоцилий в результате звукового раздражения приводит к изменению мембранного потенциала. Это изменение называется рецепторным потенциалом (**рис. 16.10**).

**Эндокохлеарный потенциал.** Чтобы понимать рецепторный потенциал как при физиологическом возбуждении, так и при определенных формах глухоты, здесь необходимо обсудить две электрофизиологические и электрохимические особенности внутреннего уха, уникальные для организма (рис. 16.9). Они касаются средней лестницы. Средняя лестница содержит эндолимфу с необычно высокой внеклеточной концентрацией калия, составляющей около 140 ммоль/л, и поэтому положительно заряжена по отношению к остальной внеклеточной среде (примерно +85 мВ). Этот постоянно сохраняющийся потенциал называют эндокохлеарным потенциалом. Он, как и высокая концентрация $K^+$, вырабатывается сосудистой полоской. Сосудистая полоска (*stria vascularis*) поэтому называется «батарейкой внутреннего уха».

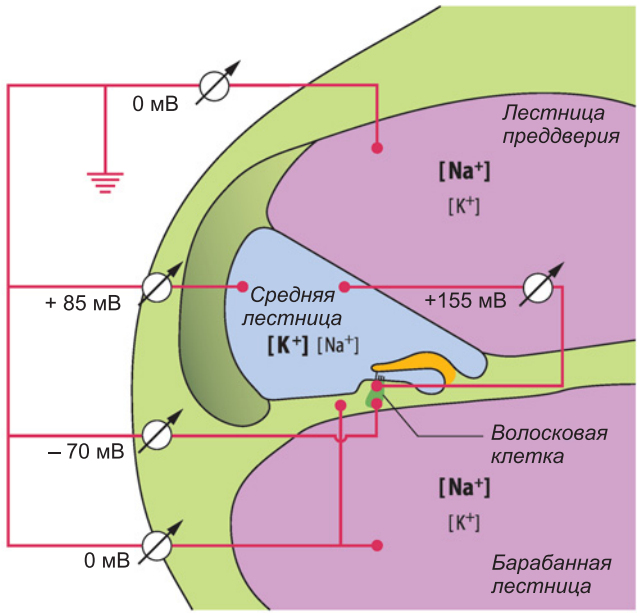



**Рис. 16.9. Эндокохлеарный потенциал.** Средняя лестница с положительным эндокохлеарным потенциалом и высокой концентрацией калия в эндолимфе. Апикальный конец волосковых клеток выступает в среднюю лестницу. В процессе трансдукции в мембране волосковой клетки открываются ионные каналы, так что, по всей видимости, из-за разницы электрохимических потенциалов ионы калия устремляются из средней лестницы в волосковую клетку

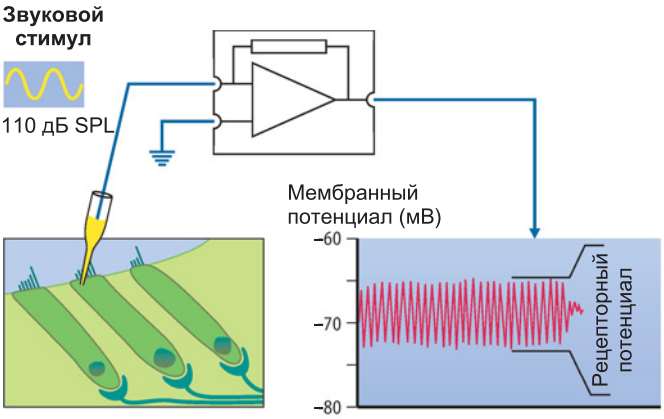



**Рис. 16.10. Измерение потенциала на волосковых клетках с помощью микроэлектродов.** Быстрые положительные и отрицательные отклонения потенциала от значения –70 мВ при звуковой стимуляции. Эти изменения потенциала называются рецепторными потенциалами

Цилии волосковых клеток находятся в эндолимфе с потенциалом около +85 мВ. Поскольку потенциал мембраны в покое у волосковых клеток составляет −70 мВ, для цилиарной поверхности рассчитываемая трансмембранная разность потенциалов равна примерно 155 мВ. Концентрация калия в эндолимфе, равная 140 ммоль/л, приблизительно соответствует внутриклеточной концентрации калия, и по уравнению Нерста (разд. 4.6) рассчитывается химический равновесный потенциал калия, равный 0 мВ. Это означает, что общая трансмембранная разность потенциалов является движущей силой для входа калия внутрь клетки.

**Процесс трансдукции.** Для процесса трансдукции принято считать, что сдвиг цилий вызывает открывание ионных каналов (каналов трансдукции) на концах цилий. Интересно, что от концов большинства стереоцилий к цилиям, расположенным сзади, тянутся тонкие белковые нити (*tip links*; **рис. 16.11**). Если стереоцилии отклоняются в направлении возбуждения, нити натягиваются. Предполагается, что благодаря этому процессу открываются калиевые каналы, через которые ионы калия устремляются из эндолимфы внутрь волосковой клетки и деполяризуют ее (**рис. 16.12**). Деполяризацию действительно можно измерить с помощью внутриклеточных микроэлектродов при звуковой стимуляции. Для реполяризации клетка обладает калиевыми ионными каналами на латеральной мембране (например, KCNQ4-каналами, см. начало главы). С помощью крошечных электродов *patch clamp* соответствующие ионные каналы можно исследовать непосредственно в клеточной мембране живых внешних волосковых клеток (рис. 16.10). Деполяризация волосковых клеток открывает больше таких каналов. Это позволяет ионам калия покидать волосковую клетку через латеральную

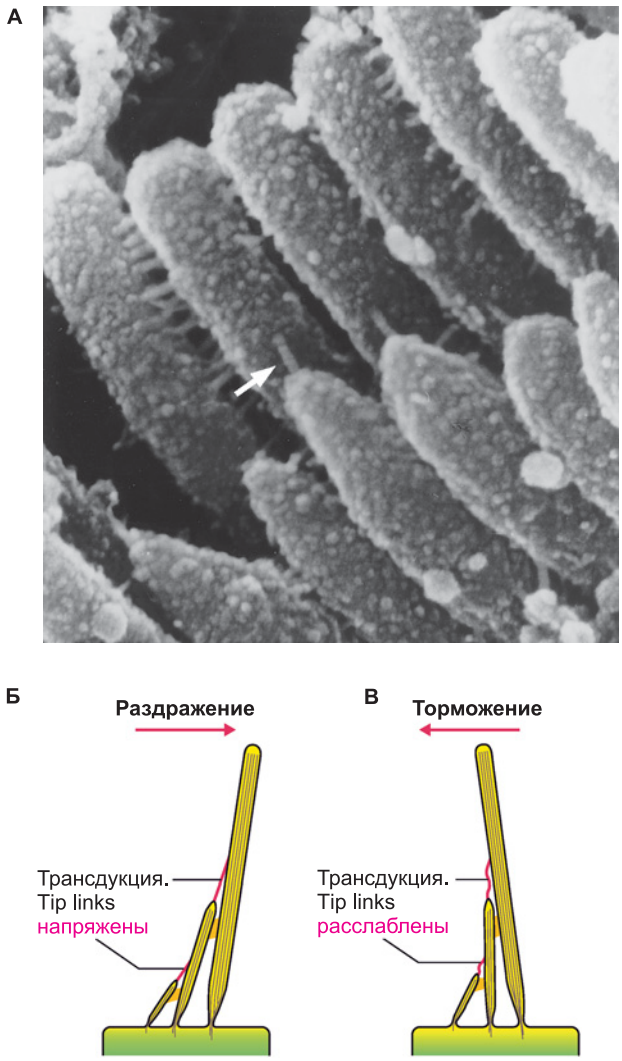



**Рис. 16.11. Tip links. А.** Сканирующая электронная микрофотография *tip links*. Видны белковые нити, которые тянутся от вершины стереоцилии к стереоцилиям за ней (по данным: A. Koitschev, Тюбинген). **Б.** Звуковое раздражение приводит к натяжению нитей (*tip links*), что должно вызвать открывание ионных каналов на кончиках стереоцилий. **В.** Торможение обеспечивает расслабление нитей и закрывание ионных каналов

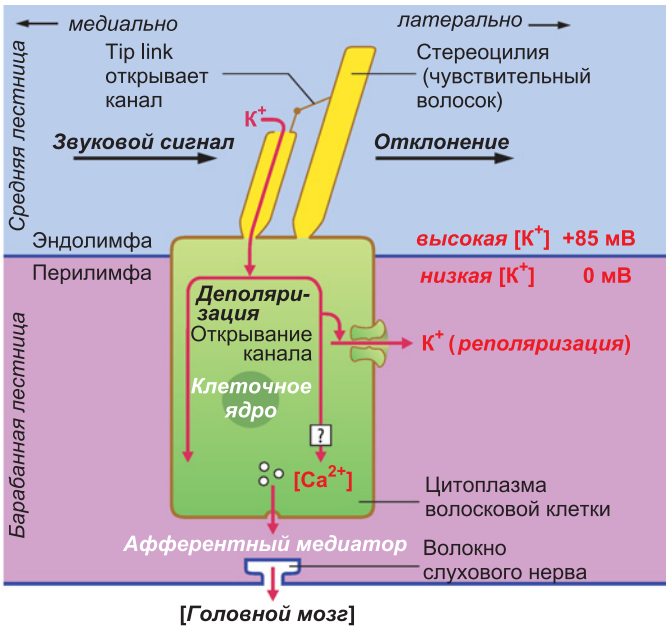



**Рис. 16.12. Этапы трансдукции в волосковых клетках.** Звуковой сигнал приводит к отклонению пучка стереоцилий, из-за чего открываются апикальные ионные каналы. Ионы калия устремляются в клетку. В результате происходит деполяризация клетки. Деполяризация приводит (во внутренних волосковых клетках) к выбросу афферентного медиатора (глутамата), что стимулирует афферентные нервные волокна. В наружных волосковых клетках она вызывает сокращение клеток. Одновременно деполяризация увеличивает вероятность открывания калийспецифических каналов в латеробазальной клеточной мембране (в наружных клетках это, например, $KCNQ_4$-каналы). Они осуществляют реполяризацию клетки. Наружные волосковые клетки удлиняются, а внутренние прекращают высвобождать медиатор

мембрану, и мембранный потенциал возвращается к своим исходным значениям.

**Ототоксические препараты.** Некоторые медикаменты, например петлевые диуретики (мочегонные препараты), в качестве побочного эффекта могут блокировать сосудистую полоску. Из-за снижения эндолимфатического потенциала блокируется трансдукция, что приводит к глухоте.

**Глухота, вызванная генными дефектами.** Если вследствие генетического дефекта щелевидные контакты (*gap junctions*), образованные коннексином 26, нефункциональны или отсутствуют, возникает нарушение проницаемости, сопровождающееся глухотой внутреннего уха или потерей слуха.

Ионные каналы волосковых клеток (например, KCNQ4-канал) или в сосудистой полоске (разд. 3.4) могут быть генетически дефектными. В результате можно наблюдать глухоту внутреннего уха или потерю слуха. В этом случае говорят о каналопатии.

**Коротко**

**Трансдукция звука во внутреннем ухе**

Внутреннее ухо состоит из двух основных частей: кохлеарный орган (улитка) отвечает за обработку звука с помощью кортиева органа, вестибулярный аппарат отвечает за чувство равновесия. В улитке звуковой сигнал вызывает волнообразные возвратно-поступательные движения кохлеарных структур. Эта бегущая волна имеет свой максимум в определенном месте вдоль кортиева органа в зависимости от частоты стимуляции.

Над волосковыми клетками находится студенистая масса, текториальная мембрана; при возвратно-поступательном движении в области максимума бегущей волны происходит относительное движение (сдвиг) между текториальной мембраной и кортиевым органом, что приводит к отгибанию стереоцилий — адекватному раздражению сенсорных клеток.

**Молекулярные механизмы**

При отгибании в стереоцилиях открываются ионные каналы трансдукции. В результате ионы калия из эндолимфы проникают в волосковые клетки. Это ведет к формированию рецепторного потенциала. Последний приводит к выбросу глутамата из внутренних волосковых клеток.

## 16.4. Трансформация сигнала от чувствительной клетки к слуховому нерву

### *Возбуждение слухового нерва*

**!** Внутренние волосковые клетки возбуждают слуховой нерв посредством афферентного медиатора; слуховой нерв проводит возбуждение к стволу мозга.

Ионные токи и изменение потенциала внутренних волосковых клеток (однако не внешних волосковых клеток), вызванные сдвигом стереоцилий, приводят к выбросу нейромедиатора глутамата на базальном конце клетки (рис. 16.12). Именно там находятся афферентные синапсы слухового нерва (рис. 16.7). Глутамат диффундирует через узкую синаптическую щель и связывается с AMPA-рецепторами мембраны нервной клетки. Это ведет к возникновению постсинаптического потенциала, вследствие чего генерируется потенциал действия в нерве. Он передается в ствол мозга через слуховой нерв.

### *Преобразование*

**!** Передача сигнала от вторично чувствующей клетки к афферентному синапсу называется трансформацией.

**Вторично чувствующая клетка.** Волосковая клетка является вторично чувствующей клеткой. Генерируемый ею электрический сигнал должен передаваться на афферентные волокна слухового нерва, как показано выше. Процесс передачи называется преобразованием: рецепторный потенциал волосковых клеток перекодируется в потенциал действия нервной клетки.

Раздражение афферентных нервных волокон и, следовательно, передача информации, содержащейся в звуковом стимуле, осуществляется исключительно внутренними волосковыми клетками. Интересно, что внешние волосковые клетки обладают совершенно другой функцией (см. ниже).

**Промонториальный тест.** У глухих пациентов в диагностических целях тонкой иглой прокалывают барабанную перепонку и устанавливают ее на промонториум среднего уха. Ее можно использовать в качестве электрода для электрической стимуляции слухового нерва (промонториальный тест; **рис. 16.13**). Если слуховые сенсорные клетки полностью отмерли (наиболее распространенная причина глухоты), но нерв и центральная слуховая система остаются интактными, то пациент сообщает о слуховых ощущениях, а более подробное обследование позволяет установить, подходит ли пациенту имплантация электронного протеза (кохлеарный имплант). Он должен возбуждать афферентные волокна слухового нерва вместо улитки. Такие кохлеарные импланты сегодня, как правило, вводятся глухим взрослым и маленьким детям. После операции дети получают возможность научиться разговаривать.

**Коротко**

**Преобразование сигнала**

Изменение потенциала внутренних волосковых клеток (вызванные отклонением стереоцилий) при-

водит к выбросу глутамата из них. Глутамат диффундирует через синаптическую щель и связывается с мембранными рецепторами клеток слухового нерва. Таким образом, в афферентных волокнах слухового нерва формируется постсинаптический потенциал, что приводит к генерированию нервного импульса. Эта передача сигнала от вторично чувствующей клетки к афферентным нервным волокнам называется преобразованием.

## 16.5. Частотная избирательность: основа понимания речи

### *Бегущая волна*

**!** Высокая частотная избирательность уха основывается на усилении бегущих волн вдоль кортиева органа; каждая бегущая волна перемещается в направлении от стремени к геликотреме и внезапно усиливается в специфическом для каждой определенной частоты месте.

**Частотная избирательность.** Здоровое ухо имеет удивительно хорошую способность различать высоту тона при последовательном предъявлении звуков. При частоте 1000 Гц ощущается разница в 0,3%, т. е. 3 Гц (порог различения частот). Если этот порог снижается, то больной с трудом может понимать речь.

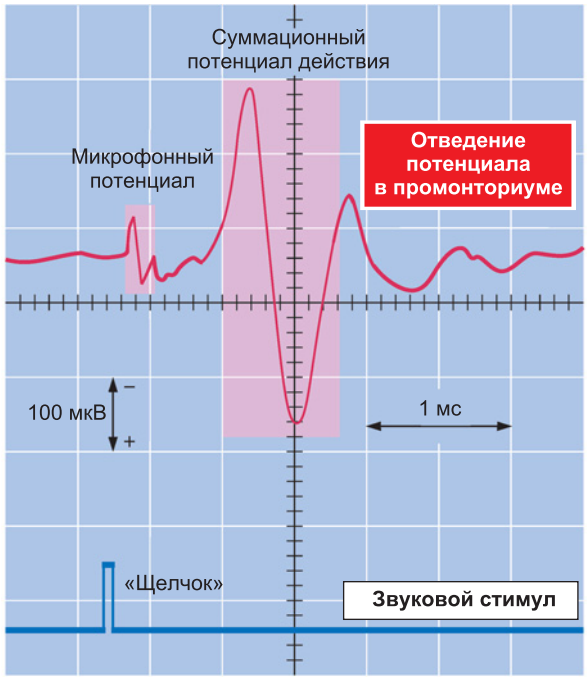



**Рис. 16.13. Микрофонный потенциал улитки и суммарный потенциал действия слухового нерва после экстремально короткого звукового стимула («щелчка») при промонториальном отведении**

Для формирования такой избирательности частот в улитке существует двухступенчатый механизм. В 1961 г. Джордж фон Бекеши получил Нобелевскую премию за описание первой его ступени. Если раздается звук, то трубчатая средняя лестница и кортиев орган одновременно начинают выполнять описанные выше движения вверх и вниз, т. е. вибрировать (чтобы не называть все структуры, иногда говорят только о вибрации базилярной мембраны, однако при этом подразумевая участие и других кохлеарных структур).

**Бегущая волна.** Вибрации теперь не ограничиваются только областью в непосредственной близости стремени и круглого окна, но образуют волну, которая перемещается от основания улитки до ее верхушки, подобно волне на горизонтально растянутой веревке. Эта волна называется также бегущей волной (**рис. 16.14**). Бегущая волна имеет важную особенность. Она не перемещается равномерно от основания к верхушке улитки. Ее амплитуда внезапно слегка увеличивается на первом этапе, на втором этапе она усиливается до тысячи раз, превращаясь в высокую волну с очень острым пиком, и в дальнейшем так же внезапно снижается. Усиление особенно заметно при низких и средних звуковых давлениях. Вершина бегущей волны должна значительно сдвигать вышеупомянутую субтекториальную жидкую пленку эндолимфы (субтекториальный поток эндолимфы) и таким образом стимулировать внутренние волосковые клетки. Последние, в результате описанного выше процесса трансдукции, высвобождают афферентный

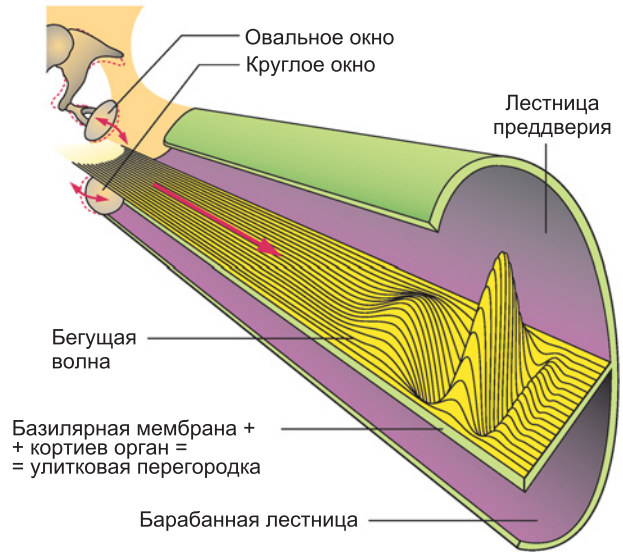



**Рис. 16.14. Бегущая волна в мембранах улитки.** Бегущая волна начинается вблизи мембраны круглого окна и проходит по базилярной мембране по направлению к вершине улитки. В зависимости от частоты звукового сигнала улитковые мембраны создают максимум амплитуды колебаний в узко ограниченном участке

медиатор и передают сигнал в афферентные волокна слухового нерва.

**Принцип места.** Для понимания частотной избирательности основополагающее значение имеет тот факт, что амплитудный пик бегущей волны формируется для каждой звуковой частоты в определенном месте по всей длине базилярной мембраны. Высокие частоты имеют максимум блуждающей волны вблизи основания улитки, средние частоты — в середине улитки, низкие частоты будут максимальны на ее вершине. Таким образом, для каждого тона есть определенное местоположение максимального отклонения бегущей волны вдоль базилярной мембраны.

Исходя из этого, говорят о принципе места (теория места, тонотопия) бегущей волны (сравните: «принцип места» клавиш пианино!). Определенная частота будет раздражать только волосковые клетки в определенном месте; различные частоты, следовательно, будут раздражать волосковые клетки в различных местах вдоль базилярной мембраны.




**Рис. 16.15. Подвижность наружных волосковых клеток как основа улиткового усилителя. А.** Волосковая клетка в состоянии покоя. **Б.** Стимуляция наружной волосковой клетки: волосковая клетка сокращается. **В.** Затем волосковая клетка удлиняется. Изменения длины «перекачивают» механическую энергию в бегущую волну, из-за чего та усиливается в тысячу раз, и поток эндолимфы под текториальной мембраной становится настолько сильным, что внутренние волосковые клетки раздражаются. (По данным: R. Zimmermann, Тюбинген; Zenner 1985, 1986, 1987.)

Таким образом, сложное звуковое явление, включающее несколько разных по высоте тонов, распространяется по всей длине базилярной мембраны (частотная дисперсия).

### *Усиление бегущей волны*

**!** Внешние волосковые клетки отвечают за тысячекратное усиление бегущей волны; для этого они активно двигаются (активная подвижность) и действуют на бегущую волну как мотор.

**Нарушение понимания речи.** В предыдущих разделах были описаны функции внутренних волосковых клеток. Но какова функция внешних волосковых клеток, число которых в три раза выше? У многих людей с потерей функции внутреннего уха нарушена частотная настройка улитки (*tuning*). В результате больные в частности страдают от нарушений понимания речи, поскольку способность к различению частот отсутствует. Подъем и спад амплитудного пика бегущей волны настолько малы, что максимум волны для определенной частоты на базилярной мембране является широким и нечетким. Функционирует только первый этап механизма усиления бегущей волны. Второй этап, резкое усиление волны, которое ведет к формированию острого пика и, следовательно, частотной избирательности, отсутствует. Это фундаментальное различие может быть связано с нарушением функции внешних волосковых клеток.

**Подвижность внешних волосковых клеток.** При низких звуковых давлениях внешние волосковые клетки вырабатывают дополнительные нано- и микромеханические колебания с частотой стимуляции. Внешние волосковые клетки могут сокращаться и удлиняться до 20 000 раз в секунду (т. е. до 20 кГц) (**рис. 16.15**). Они действуют как сервомоторы, которые усиливают бегущую волну до тысячи раз после первого этапа. Дополнительная энергия колебаний наблюдается только в локальном частотно-специфическом участке базилярной мембраны. Только там некоторые внешние волосковые клетки (вероятно, около 50) стимулируются текториальной мембраной. При этом дополнительно генерируемая энергия колебаний точно локализована в некоторых внешних волосковых клетках: бегущая волна усиливается в узко ограниченном участке.

**Раздражение внутренних волосковых клеток.** Поток эндолимфы под текториальной мембраной (*стрелки* на рис. 16.7 и 16.8) внезапно значительно усиливается, раздражая некоторые сайт-специфичные внутренние волосковые клетки. (При звуковых давлениях ниже 60 дБ SPL слабого потока эндолимфы без усиления через внешние волосковые клетки недостаточно, чтобы стимулировать внутренние волосковые клетки.) Внутренние

волосковые клетки преобразуют усиленный сигнал и через синапсы передают его в слуховой нерв. Посредством этого механизма усиления улитки достигается высокая частотная избирательность здорового уха, что создает предпосылку к пониманию речи.

У многих больных механизм точечного усиления нарушен. Чтобы компенсировать это, с пациентами приходится говорить очень громко. Однако одновременно раздражаются слишком многие внутренние волосковые клетки, которые фактически ответственны за различные частоты. Поэтому такие частоты становятся неразличимыми, а речь — неразборчивой «звуковой кашей».

**Престин как молекулярная основа.** Молекулярным мотором, ответственным за этот процесс усиления, является белок престин (итал. *presto* — быстро). Престин присутствует в высокой концентрации и большом количестве в латеральной клеточной мембране внешних волосковых клеток. При деполяризации внешней волосковой клетки ионы хлора выходят из кармана в молекуле престина, в результате чего последняя становится меньше. Вся клетка от этого укорачивается. При последующей гиперполяризации (вследствие выхода $K^+$ из клетки, см. выше) происходит обратный процесс: карманы престина снова заполняются хлором и клетка удлиняется.

**Отоакустические эмиссии.** Интересно, что крошечная доля энергии движения внешних волосковых клеток излучается через среднее ухо и слуховой проход наружу в виде звука. С помощью высокочувствительных микрофонов звуковое излучение можно измерить. В этом случае говорят об отоакустических эмиссиях (ОАЭ). Клинически они служат для оценки функции внешних волосковых клеток. Было показано, что большинство из 13,5 млн слабослышащих в Германии страдают от заболеваний, поражающих внешние волосковые клетки (см. 16.4). Кроме того, ОАЭ используют для скрининга слуха у новорожденных.

### 16.4. *Шумовая и возрастная тугоухость*

**Шумовая тугоухость.** Повреждение улитки приводит к нейросенсорной потере слуха. Такие повреждения могут быть вызваны, например, медикаментами (аминогликозидными антибиотиками) или шумом. Из-за шума волосковые клетки, особенно внешние волосковые клетки, повреждаются, вследствие чего нарушается активное усиление бегущей волны. Повышается порог слышимости, а частотная избирательность снижается. Шумовая тугоухость очень распространена в настоящее время, поскольку шум вездесущ. На сегодняшний день ее можно излечить с помощью мехатронных имплантов среднего уха («имплантируемые слуховые аппараты»), которые частично заменяют процесс усиления в улитке.

**Возрастная тугоухость.** Особенной формой нарушения восприятия звуков является возрастная тугоухость (пресбиакузис). Хотя, судя по названию, можно было бы предположить, что речь идет исключительно о возрастном явлении, отчасти оно связано с хроническими повреждениями, вызванными шумом. При возрастной тугоухости особенно сильно нарушается восприятие высоких частот. Иногда наряду с повреждениями внутреннего уха у пожилых людей встречаются также ретрокохлеарные повреждения слуха, при которых повреждаются центральные процессы обработки.

**Престинопатия.** При врожденном гипотериозе (нарушение выработки гормона щитовидной железы) развивается врожденная глухота. Причиной служит неправильное включение престина в клеточную мембрану внешних волосковых клеток. В результате внешние волосковые клетки теряют подвижность, а бегущая волна не усиливается.

**Коротко**

**Частотная избирательность**

Частотная избирательность уха обусловливает понимание человеческой речи. Она прежде всего основывается на принципе места (тонотопии). Бегущая волна внезапно тысячекратно усиливается в частотно-специфическом месте на протяжении улитки. Этот усилительный механизм работает в два этапа: основой для усиления служит подвижность внешних волосковых клеток. Благодаря активным движениям они, действуя как мотор, усиливают бегущую волну. Вследствие их движения увеличивается субтекториальный поток эндолимфы, отчего раздражаются сайт-специфические внутренние волосковые клетки. Они передают сигнал в слуховой нерв.

## 16.6. Передача и обработка информации в ЦНС

### *Пути передачи информации в головной мозг*

! Слуховой нерв и слуховой тракт проводят сигналы от улитки к коре больших полушарий головного мозга.

**Слуховой нерв и слуховой тракт.** Медиатор, высвобождаемый волосковой клеткой в результате процесса трансдукции, передает сигнал в форме нейронного возбуждения через слуховой нерв, ствол мозга и слуховой тракт в слуховую кору в височной доле. В этом принимают участие по меньшей мере пять или шесть нейронов, последовательно связанных через синапсы. Участвующие в процессе коллатерали и интернейроны формируют обширную сеть слуховой системы.

**Аудиометрия вызванных слуховых потенциалов.** Вызванные звуковым раздражителем потенциалы действия нейронов используются для диагностики (**рис. 16.16**). В этом случае говорят об аудиометрии вызванных слуховых потенциалов (*evoked response audiometry*, ERA), или акустических вызванных потенциалов (АВП). Это важнейший диагностический метод для различения кохлеарной и ретрокохлеарной тугоухости. Ретрокохлеарными («заулитковыми») называют заболевания, которые повреждают слуховой нерв между внутренним ухом и стволом мозга (например, опухоли мостомозжечкового угла). Кроме того, ERA обычно применяется для диагностики потери слуха у новорожденных или в раннем детском возрасте, а также в состоянии полной бессознательности (повреждение головы, кома).

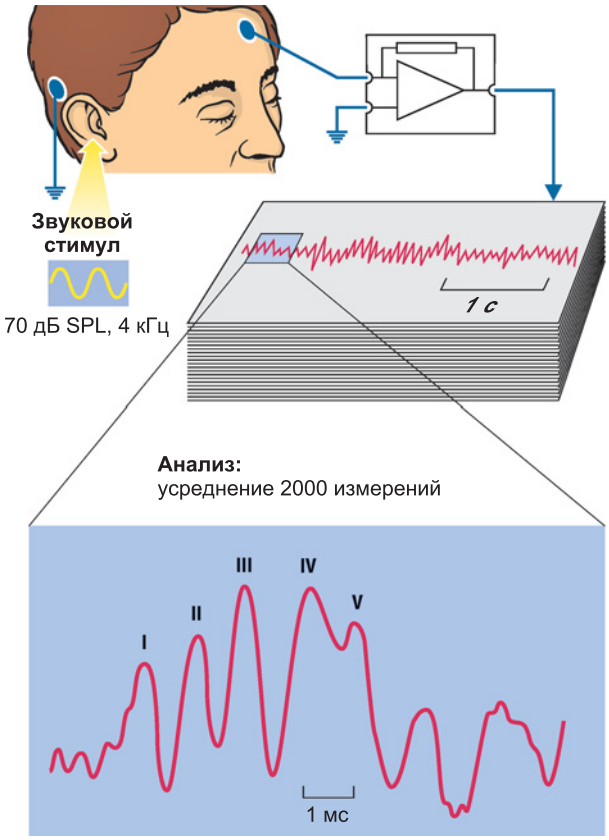



**Рис. 16.16. Слуховые вызванные потенциалы.** При аудиометрии вызванных слуховых потеницалов в клинических условиях регистрируются электрофизиологические процессы в улитке, слуховом нерве и слуховом проходе. В результате одного звукового стимула и одного измерения получают картину, похожую на ЭЭГ, которая полностью перекрывает вызванный ответ. Если звуковая стимуляция и измерение осуществляются 2000 раз подряд, то с помощью компьютерного автоматического усреднения из неспецифической мозговой активности в ЭЭГ выделяются специфические реакции на раздражение (волны). Здесь показаны клинически важные быстрые потенциалы слухового нерва и ствола мозга. Волны I–V предположительно возникают в следующих друг за другом нейронах слухового тракта. Таким образом, волна I соответствует слуховому нерву

**Анализ Фурье.** Пациенту предъявляются звуковые стимулы, которые изменяют мозговую активность, что отражается на электроэнцефалограмме (ЭЭГ; разд. 8.2). Отклонения, однако, настолько малы, что одиночный ответ на стимул в ЭЭГ полностью перекрывается шумами. С помощью компьютера можно провести вычислительное усреднение (анализ Фурье) многочисленных отдельных вызванных потенциалов (например, 2000 потенциалов) и отличить специфическую акустическую реакцию на стимул от неспецифической мозговой активности на ЭЭГ (рис. 16.16). Среди многочисленных регистрируемых потенциалов для диагностики ретрокохлеарных нарушений слуха используют быстрые потенциалы слухового нерва и ствола мозга, возникающие через 2–12 мс после стимула. Задержки отдельных потенциалов (т. е. увеличение длительности латентного периода) диагностически значимы.

### *От слухового нерва к мозгу*

**!** Слуховой нерв передает преобразованные сигналы от внутренних волосковых клеток улитки в ЦНС; там они в первую очередь достигают ствола мозга.

**Синапсы афферентных волокон с внутренними волосковыми клетками.** Слуховой нерв выходит из уха через внутренний слуховой проход и идет к углу моста мозжечка. Его афферентные волокна делятся и направляются в стволе мозга к вентральному кохлеарному или к дорсальному кохлеарному ядру, где происходит переключение на второй нейрон. Слуховой нерв состоит из множества афферентных, а также частично эфферентных (т. е. исходящих из головного мозга) нервных волокон. До 90% афферентных нервных волокон имеют только один синапс с единственной внутренней волосковой клеткой. В мозг информация передается от внутренних волосковых клеток. Поскольку каждая волосковая клетка отвечает за восприятие определенной частоты по принципу тонотопии (см. выше), волокно слухового нерва, синаптически связанное с определенной волосковой клеткой, наиболее эффективно возбуждается при раздражении уха звуками этой частоты. Эта частота называется оптимальной частотой (характерной частотой) отдельного волокна (см. 16.5).

## 16.5. *Акустическая невринома*

**Патология и симптомы.** Акустическая невринома — это доброкачественная опухоль шванновской оболочки преддверно-улиткового нерва во внутреннем

слуховом проходе. Симптомы зачастую начинаются с односторонней глухоты, головокружения или тиннитуса (шума в ушах). Если размеры опухоли больше 2–2,5 см, то она достигает ствола мозга и в ряде случаев, например, может привести к остановке дыхания.

**Терапия.** Терапия обычно заключается в микрохирургическом удалении опухоли, при котором хирург открывает внутренний слуховой проход в основании черепа в обход головного мозга и удаляет опухоль.

**Кодирование в слуховом нерве.** Длительность получаемого нашим слуховым органом звукового стимула кодируется продолжительностью активности нервных волокон, высота уровня звукового давления, в свою очередь, кодируется частотой генерирования возникающих потенциалов действия (**рис. 16.17**).

Следует отметить, однако, что отдельно взятое нервное волокно, начиная с определенного уровня звукового давления, достигает своего уровня насыщения и в дальнейшем уже не способно увеличивать частоту разрядки. Тем не менее информация о более громких звуках также может передаваться (рис. 16.17): в этом случае активируется все большее число расположенных по соседству волокон (происходит так называемое рекрутирование).

### *Каждое внутреннее ухо связано с обоими полушариями*

! Начиная со второго нейрона слухового тракта, информация частично передается в контралатеральное полушарие; этим обусловлен бинауральный слух.

**Перекрест вторичных нейронов.** Вторичные нейроны, исходящие из вентрального улиткового ядра, ведут себя подобно первичным нейронам. Часть их аксонов идет к верхней оливе той же стороны, другая часть — к верхней оливе другой стороны (**рис. 16.18**). Аналогично афферентные волокна переходят от дорсального ядра к ядру латерального лемниска на противоположной стороне. От второго нейрона часть волокон проходит ипсилатерально, однако значительная часть центрального слухового тракта переходит на контралатеральную сторону. Благодаря этому переходу каждое внутреннее ухо связано со слуховой корой в правом и левом полушарии. Кроме того, в нейронах оливарного комплекса бинауральные (воспринимаемые обоими ушами) акустические сигналы могут сравниваться друг с другом (определение направления звука, см. ниже).

**Нейроны более высокого порядка.** Аксоны нейронов более высокого порядка частично идут от верхней оливы на ту же сторону, частично пе-

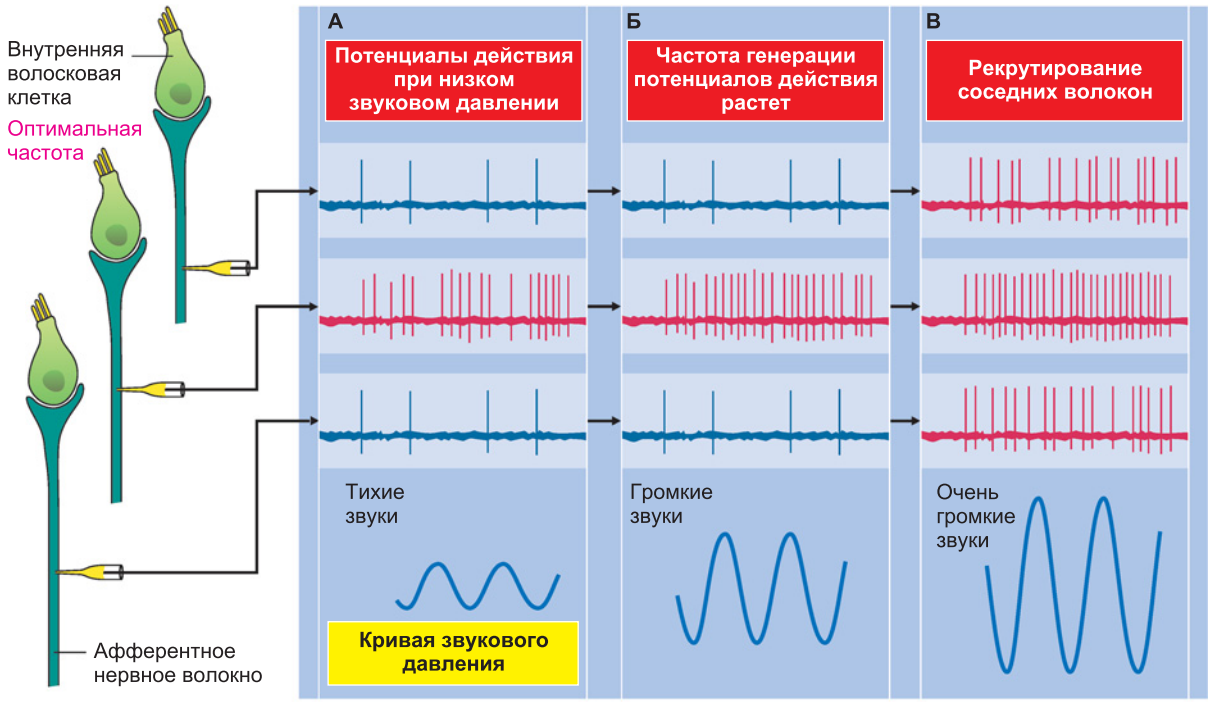



**Рис. 16.17. Кодирование звукового давления в слуховом нерве. А.** При тихих звуках раздражаются только волокна с соответствующей оптимальной частотой. **Б.** По мере усиления звука увеличивается частота генерации потенциалов действия в волокнах. **В.** При дальнейшем повышении звукового давления частота потенциалов действия больше не увеличивается, поэтому дополнительно активируются (рекрутируются) соседние волокна

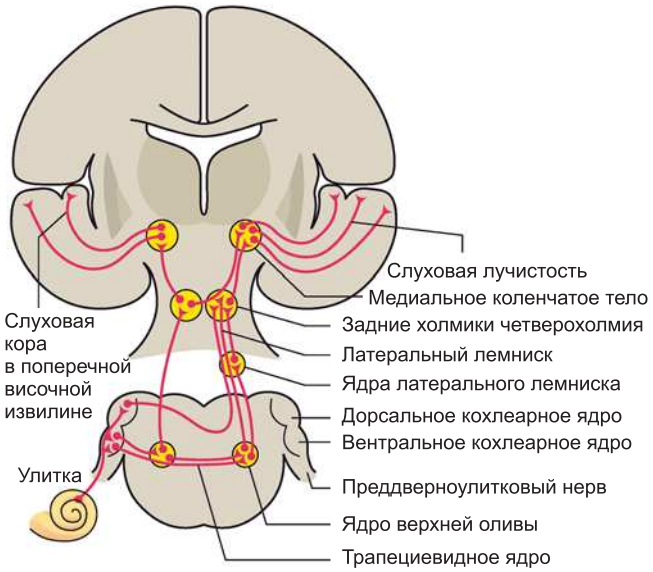



**Рис. 16.18. Схематичное изображение центрального слухового тракта**

реходят на противоположную, аналогично — после каждого нового переключения в нижних холмиках четверохолмия и в медиальном коленчатом теле. Наконец, афференты в виде слуховой лучистости (*radiatio acustica*) направляются к первичной слуховой коре височной доли (поперечной извилине Гешля).

### *Специализированные слуховые нейроны*

**!** Нейроны высоких порядков специализируются на определенных образах; они реагируют только на конкретные звуковые шаблоны.

**Тормозные и возбуждающие нейроны.** Простое кодирование первого и второго нейронов слухового тракта принципиально изменяется, начиная с дорсального кохлеарного ядра и далее по мере увеличения порядка нейрона. Несмотря на это, принцип тонотопии сохраняется вплоть до слуховой коры, т. е. определенные звуковые частоты представлены в определенных участках слуховой коры или слуховых ядрах. Вдобавок некоторые из нейронов кохлеарного ядра обладают коллатеральными и обратными связями, которые могут оказывать возбуждающее или тормозное действие (например, *on-* и *off*-нейроны). В результате отдельные нейроны дорсального кохлеарного ядра при звуковой стимуляции могут затормаживаться. Этот механизм способствует распознаванию образов.

**Распознавание образов.** Принципиальное свойство высокопорядковых нейронов слухового тракта — реакция не на чистые тоны, а на определенные свойства звукового образа (например, свойства речи). Так, повреждение мозга, например при апоплексическом ударе (инсульте), может избирательно нарушить понимание речи, без снижения способности различать звуковые частоты. Существуют волокна, которые активируются при определенной звуковой частоте, однако затормаживаются в ответ на более высокие или более низкие тоны. Одни нейроны реагируют на увеличение частоты тона, другие реагируют на ее уменьшение (частотная модуляция), причем уровень модуляции может иметь большое значение. Часть клеток отвечают только на изменение амплитуды звуковых колебаний. Эта специализация нейронов по определенным характеристикам звукового образа еще сильнее выражена в слуховой коре. Нейроны могут специализироваться на начале или окончании звука, на минимальной продолжительности или многократных повторениях, на определенных модуляциях частоты или амплитуды звукового стимула.

Предполагается, что усиливающаяся по мере приближения к слуховой коре специализация нейронов по определенным свойствам звукового стимула позволяет обрабатывать закономерности в звуковом стимуле и подготавливать его для кортикального анализа (обработка информации). Устная речь или музыка состоят из характерных образов, которые мы можем распознавать, несмотря на помехи (например, окружающий шум).

### *Обработка информации*

**!** Слуховой сигнал сравнивается с накопленным в памяти опытом. Неважная информация отфильтровывается, тогда как новая и значимая осознается и вызывает изменения в поведении (реакции).

Слуховой сигнал по пути от ствола мозга через центральное восприятие к процессу познания (определение см. ниже) проходит множество сложных нейронных сетей с триллионами нейронных связей почти со всеми остальными частями мозга. Это обеспечивает очень сложную обработку информации, содержащейся в звуковом сигнале (например, речи). Входящий слуховой сигнал сравнивается с накопленным в памяти опытом (например, выученным языком) и в результате распознается и воспринимается как речь. Сигнал тесно связан с эмоциями. Так, музыка нередко воспринимается как эмоционально позитивная.

**Фильтрация.** Помимо этого, центральная обработка информации включает фильтрацию входящих стимулов. При фильтрации значительная часть поступающих в слуховую систему сигналов (как и в зрительной системе) не достигает уровня сознания, а отфильтровывается заранее. По этой причине мы осознаем только относительно небольшое количество входящих стимулов. Осознаем мы, как правило, только новые или значимые стимулы, после того как они будут классифицированы

и оценены (см. Стимул—реакция—образ). Таким образом можно избежать «перенасыщения» уровня сознания ненужной информацией.

**Стимул—реакция—образ.** Важная особенность обработки информации в слуховой системе (и других сенсорных системах) заключается в том, что звуковой сигнал также вызывает реакцию, тем самым создавая цепочку стимул—реакция—образ. К типичным реакциям относятся фокусировка внимания, двигательные реакции (например, замирание или побег), размышления (например, оценивание, классификация) и действия (например, преодоление чего-либо, соревнование).

## *Пространственный слух*

**!** Высокоспециализированные нейроны высокого порядка обеспечивают также пространственный слух; можно определить направление источника звука.

**Разница во времени.** Местоположение источника звука можно определить. Эта слуховая пространственная ориентация осуществляется центральной слуховой системой. Там в определенных областях, например в области верхней оливы или нижних холмиков четверохолмия, находятся высокоспециализированные нейроны, ответственные за пространственную ориентацию, которые сравнивают между собой серии потенциалов действия, приходящие от обоих ушей. Для этого оба уха должны слышать одинаково хорошо (бинауральный слух). Как правило, источники звука располагаются не четко в горизонтальной плоскости посередине головы (срединная сагиттальная плоскость), а, скорее, с одной стороны. В этом случае источник звука удален от одного уха больше, чем от другого. В результате звук достигает дальнего уха позже и воспринимается как тихий (**рис. 16.19**). Слуховая система при этом в состоянии распознавать различия в интенсивности от 1 дБ и разницу во времени до $3 \times 10^{-5}$ с. Такая минимальная разница имеет место быть, к примеру, при отклонении источника звука на 3° от средней линии.

**Различия интенсивности.** Стереосистемы используют эти психофизически и нейрофизиологически проверенные различия интенсивности и времени задержки, чтобы создать впечатление пространственного слуха. Если звуковой сигнал передается через динамик или наушники с одной стороны тише, то источник звука локализуется с противоположной стороны. Одностороннюю задержку звука (неодинаковое расстояние до динамиков) можно компенсировать за счет увеличения звукового давления на другом динамике.

**Направленность наружного уха.** Различия во времени задержки и интенсивности звука хоть и позволяют определить угол, но все же не говорят о том, располагается источник звука сверху, снизу, впереди или сзади. Здесь большое значение имеет направленная форма ушной раковины. В зависимости от того, под каким углом звуковой сигнал попадает на ушную раковину, он минимально искажается. По-видимому, эти модулированные («искаженные») звуковые образы могут распознаваться центрально и связаны с формированием пространственного ощущения.

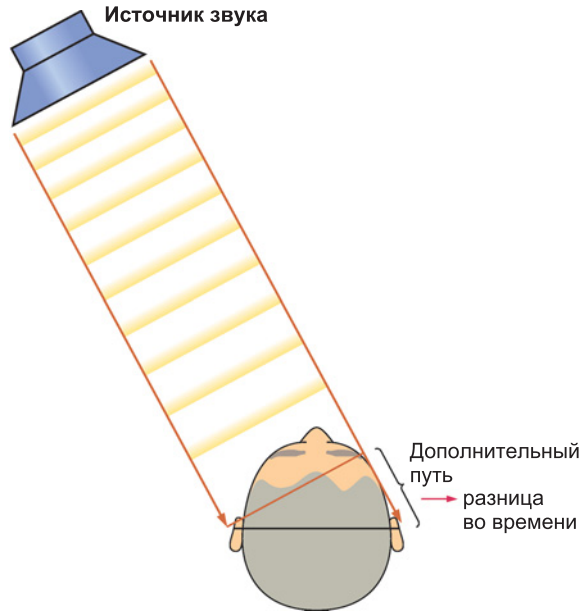



**Рис. 16.19. Пространственный слух.** Разница во времени прихода звука в оба уха обрабатывается в центральной слуховой системе и служит для определения местоположения источника звука

**Понимание речи при фоновом шуме.** Бинауральный слух играет важную роль при анализе звука в шумной среде (например, разговор во время вечеринки). Чтобы сконцентрировать внимание на голосе определенного собеседника, мозг использует различия в интенсивности и времени задержки между различными источниками звука. Поскольку звуковой сигнал, как правило, нарушается звуками от других источников, эта функция центральной нервной системы очень важна. Поэтому слабослышащие по возможности должны быть обеспечены слуховыми аппаратами с обеих сторон.

### Коротко

**Передача и обработка информации в ЦНС**

Через пять-шесть соединенных последовательно нейронов информация звукового сигнала передается в слуховую кору. В сериях потенциалов действия слухового нерва заключена содержащаяся в звуковом стимуле информация: информация о частоте звукового явления кодируется возникновением возбуждения в частотно-специфических анатомических структурах (принцип тонотопии). Продолжительность звука определяется продолжительностью активности. Сила звука кодируется частотой разрядки.

Нейроны более высокого порядка чаще специализируются на сложных звуковых образах (например, речи). Они могут обрабатывать определенные характеристики звукового стимула (например, информацию о языке) и осуществлять окончательный кортикальный анализ.

## 16.7. Голос и речь

### *Человеческая речь*

**!** Речь человека уникальна по своей природе; в ней задействованы четыре системы органов.

Для способности говорить необходима работа четырех систем.

- Гортань производит звук. Этот звук называется голосом. Процесс порождения голоса гортанью называют фонацией.
- Пространство рта и горла формирует разборчивые гласные и согласные из производимого гортанью звука. Этот механизм называется артикуляцией.
- Фонация гортани и артикуляция полости рта и горла контролируются центрально моторным центром мозга, отвечающим за речь.
- Для развития речи у ребенка, как и для постоянного ее контроля у взрослых, необходима физиологическая функция слуха. Клинически об этом говорят как о цикле слуха и речи. Цикл слуха и речи охватывает ненарушенную функцию уха, слухового прохода, восприятия речи в сенсорном речевом центре (зоне Вернике), а также интеграцию психики и разума. Цикл дальше переходит к моторному управлению фонацией гортани и артикуляцией рта и горла. Оно начинается в речевой области префронтальной коры, называемой также моторной речевой зоной (зоной Брока), и через несколько нейронов достигает гортани, а также рта и горла. Если цикл слуха и речи прерывается на каком-либо этапе в результате заболевания, речь нарушается или отсутствует. Глухие дети не развивают речь без терапии (например, без имплантации кохлеарного органа) и без педагогической помощи.

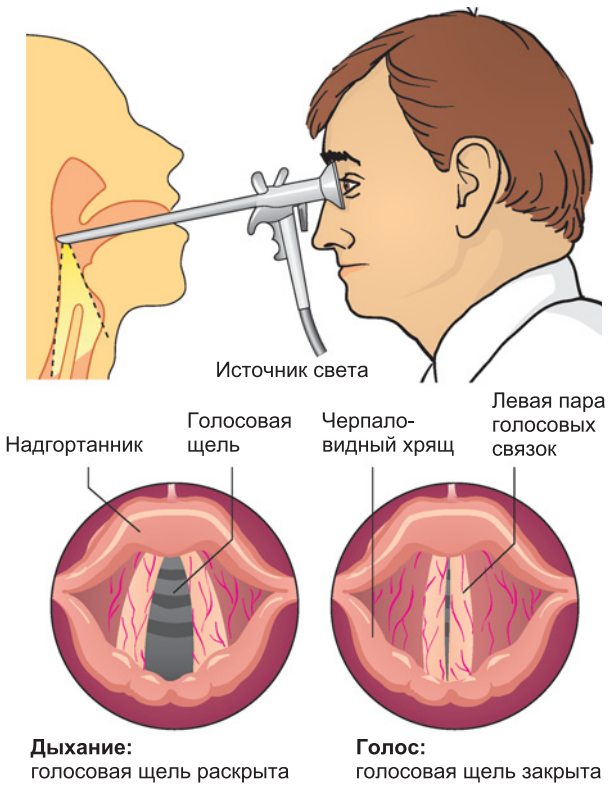



**Рис. 16.20. Исследование гортани с помощью увеличительного ларингоскопа**

### *Голос — это звук*

**!** Голос — это звук, который производится гортанью; в основе голоса лежат колебания голосовых связок в потоке воздуха.

**Фонация** (голосообразование) происходит в гортани. При фонации производится звук. Физической основой служит колебательное движение слизистой оболочки голосовых связок. При повреждениях гортани человек теряет голос, а не только способность говорить. Поэтому пациенты с поврежденной гортанью, например, не в состоянии говорить шепотом (псевдошепот).

**Голосовые связки.** Для произведения звука в гортани есть две пары связок. Врач может без усилий со стороны пациента рассмотреть их с помощью зеркала или эндоскопа (увеличительного ларингоскопа, **рис. 16.20**). При этом врач под прямым углом рассматривает гортань через рот и глотку пациента. С анатомической точки зрения, голосовые связки состоят из продольного мышечного тяжа (*m. vocalis*) между черпаловидным и щитовидным хрящами. Мышцы голосовых связок покрыты слизистой оболочкой, которая очень легко смещается относительно мышцы.

**Голосовая щель.** Пропускающая воздух щель (рис. 16.20 и **16.21**) между голосовыми связками называется голосовой щелью (*glottis*).

**Фонация.** Фонация связана с дыханием. Она осуществляется на выдохе. В отличие от обычного выдоха для формирования голоса голосовая щель почти полностью закрывается латеральными черпаловидными мышцами, латеральными перстнечерпаловидными мышцами и щиточерпаловидными мышцами (рис. 16.21). В результате в голосовой щели формируется очень узкое место для выдоха. В этой щели скорость потока выдыхаемого воздуха значительно выше, чем в находящейся под ней трахее или расположенной выше глотке. С уве-

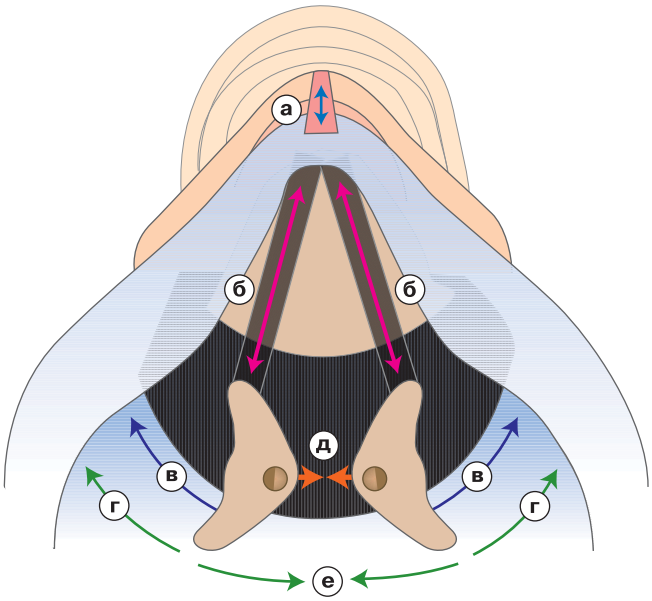



**Рис. 16.21. Направление движения внутренних мышц гортани и перстнечерпаловидной мышцы.** Направление взгляда на рис. 16.20 соответствует этому ларингоскопическому изображению. Напряжение голосовых связок: перстнечерпаловидная мышца **(а)** и голосовая мышца **(б)**. Закрытие голосовой щели: латеральная щиточерпаловидная мышца **(в)**, латеральная перстнечерпаловидная мышца **(г)**, внутренняя черпаловидная мышца **(д)**. Открывание голосовой щели: задняя перстнечерпаловидная мышца **(е)**

личением скорости потока кинетическая энергия ($^1/_2$ $mv^2$) потока газа также растет. Необходимая для этого работа заимствуется из работы дыхания, при которой определенный объем газа движется против градиента давления. Из-за увеличения кинетической энергии воздуха давление выдыхаемого газа уменьшается, поэтому в области голосовой щели оно становится меньше. Вследствие этого снижения давления слизистые оболочки голосовых связок сближаются друг с другом. В результате щель становится еще уже, так что скорость потока продолжает увеличиваться и, в свою очередь, еще больше снижает давление. Этот процесс в итоге приводит к тому, что слизистые оболочки голосовых связок соприкасаются и полностью закрывают голосовую щель и поток воздуха внезапно прерывается. К тому моменту давление ниже голосовой щели снова может раздвинуть голосовую щель. Опять возникает воздушный поток с неравномерным распределением скорости, и цикл начинается заново (см. 16.6).

### 16.6. *Паралич возвратного нерва*

У пациентов с двусторонним параличом возвратного гортанного нерва обе пары голосовых связок находятся на расстоянии 1 мм друг от друга. Причинами могут быть, например, вирусные инфекции или операция на щитовидной железе. Способность изменять частоту и силу звука утрачивается при параличе. Последствиями являются тихий, монотонный, почти неспособный к модуляциям голос, а также одышка вплоть до удушья. Если нервы не восстанавливаются, то для устранения одышки необходима хирургическая фиксация голосовых связок в латеральном положении. Голос при этом не улучшается.

**Колебания Бернулли.** Возникающие колебания слизистых оболочек голосовых связок называются колебаниями Бернулли, поскольку они соответствуют одноименным законам. Воздушный поток постоянно меняется в ритме этих колебаний, создавая смесь звуков, богатую обертонами.

## *Сила звука голоса*

! Давление под голосовыми связками преимущественно определяет звуковое давление голоса; за это отвечает мускулатура голосовых связок и дыхательная мускулатура.

**Миоэластическое регулирование колебаний Бернулли.** С помощью мускулатуры гортани и предгортанных мышц можно произвольно управлять колебаниями Бернулли слизистой оболочки голосовых связок и производить звук желаемой частоты и силы. Мышцы гортани могут варьировать ширину голосовой щели и напряжение голосовых связок и, следовательно, влиять на колебательные способности слизистой оболочки связок (миоэластическая теория). Дыхательная мускулатура, наконец, может изменять давление под голосовой щелью. Давление производимого звука повышается вместе с давлением под голосовой щелью.

**Уровень звукового давления.** Максимальный уровень звукового давления, который могут производить нетренированные люди при разговоре, составляет примерно 75 дБ SPL на расстоянии 1 м, у профессиональных певцов до 108 дБ SPL. Давление под голосовой щелью при спокойном дыхании составляет примерно 2 см водн. ст. (196 Па) выше атмосферного давления. При закрывании голосовой щели, сокращении мышц голосовых связок и дыхательных мышц давление достигает 16 см водн. ст. (1570 Па).

## *Высота голоса*

! Вместе с напряжением голосовых связок повышается частота звуковых колебаний голоса; на высоту звука также влияет анатомическая длина голосовых связок.

**Регулирование частоты голоса.** Частота звуковых колебаний голоса (высота звука) зависит

от частоты колебаний слизистых оболочек голосовых связок. Средний голосовой диапазон составляет 1,3–2,5 октавы. Основная частота производимого гортанью звука в большей степени зависит от мышечного напряжения голосовых связок, в меньшей степени — от давления под голосовой щелью. С увеличением напряжения голосовых связок и/или увеличением давления под голосовой щелью можно произвольно повышать частоту голоса. При ларингоскопическом обследовании можно увидеть, что значительные движения голосовой щели вниз и вверх совпадают с изменениями высоты звука. При этом перстнещитовидная мышца сдвигает щитовидный хрящ вперед (рис. 16.21) и отдаляется от черпаловидного хряща, из-за чего голосовые связки напрягаются сильнее. Благодаря сочетанию этих и других параметров становится возможным разнообразие колебательных процессов слизистой оболочки при формировании звука в гортани.

**Виды голоса.** Конечная индивидуально различающаяся длина голосовых связок у взрослого человека приводит к различному проявлению их основных колебаний у отдельного человека. Им соответствуют такие виды голоса, как бас, баритон и тенор у мужчин, а также альт, меццо-сопрано и сопрано у женщин.

### *Контроль голоса*

**!** Мышечные проприорецепторы позволяют контролировать голос; еще важнее является слуховая обратная связь.

**Механизмы контроля.** Два механизма контроля позволяют произвольно производить звук (музыкальный «тон») желаемой частоты и звукового давления:

- проприоцепторы в мышцах гортани и слизистой оболочке;
- контроль с помощью слуха (слуховая обратная связь).

При громкой речи или пении за 0,3–0,5 с до фонации происходит электромиографически обнаруживаемое изменение мышечной активности (префонаторная мышечная регуляция). Очевидно, выученные последовательности движений голосовых связок программируются субкортикально, как это происходит с другими навыками.

**Цикл слуха и речи.** В то же время, при наличии шума с обеих сторон даже профессиональные певцы могут фальшивить на 1,5 полутона, поэтому можно предположить, что префонаторная мышечная регуляция дает лишь относительно грубое приближение. Скорее здесь участвует слуховая обратная связь, которая осуществляет в цикле слуха и речи четкий контроль частоты и звукового давления желаемого звукового сигнала.

### *Из голоса рождаются звуки*

**!** Надставная труба формирует разборчивые звуки из звукового сигнала, исходящего из гортани; при этом ее форма может произвольно изменяться с помощью мышц.

**Надставная труба.** Артикуляция (формирование звуков) осуществляется за редким исключением в полости между уровнем голосовых связок и ротовым или носовым отверстием. По аналогии с духовыми инструментами эта полость называется надставной трубой. Она включает в себя надщелевую гортань, три уровня глотки, ротовую полость, а также носовые полости.

**Регулирование надставной трубы.** Форму надставной трубы можно произвольно изменять с помощью мускулатуры глотки, неба, языка, жевательных и мимических мышц лица. Поэтому с физической точки зрения становится возможным регулировать резонанс этих полостей (**рис. 16.22**). Наряду с другими механизмами он является основным физическим механизмом, который формирует разборчивые гласные и согласные из поступившего от гортани звукового сигнала.

В зависимости от потребностей двигаются органы артикуляции: язычок, мягкое небо, спинка языка, боковая сторона языка, кончик языка, а также губы — и с помощью зубов, альвеол, неба формируют гласные и согласные, в том числе в носовой полости.

**Сонография.** Комплексные звуковые волны речевого сигнала могут быть клинически разложены сонографом посредством фильтрации по частоте, звуковому давлению и в зависимости от времени.

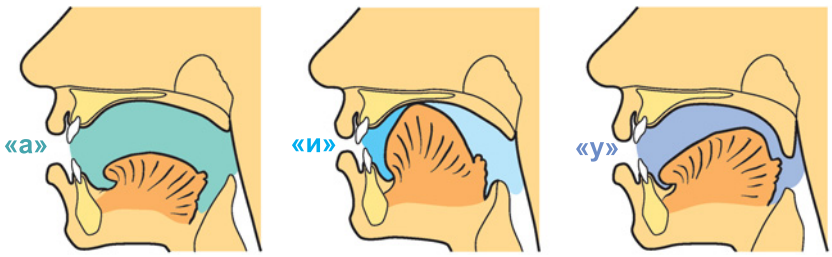



**Рис. 16.22. Надставная труба. Изменение формы ротовой полости и надставной трубы с помощью языка при произнесении гласных «а», «и» и «у»**

Гласные проявляются как звуки, которые состоят из основного тона (голоса) и некоторых гармонических обертонов и имеют периодическую форму колебаний. Эти частоты, усиленные в надставной трубе с помощью резонанса, специфичны для каждого гласного и позволяют отличить, например, звук «и» от звука «э». Они возникают из-за того, что при формировании гласных звуков надставная труба приобретает определенную конфигурацию, например из-за положения языка, поэтому по физическим причинам возникают специфические резонансные характеристики.

**Форманты.** Надставная труба приводится в резонанс голосом. Резонансные частоты можно задавать за счет изменения напряжения мышц в надставной трубе в зависимости от гласного. Возникающие таким способом резонансные частоты называют формантами гласного. Например, звук «э» характеризуется формантными частотами около 500 Гц, 1800 Гц и 2400 Гц, независимо от его основной частоты, т. е. независимо от частоты колебаний голосовых связок. Звук «и» характеризуется формантными частотами около 300 Гц, 2000 Гц и 3100 Гц. Глухие согласные («ф», «с», «п», «т», «к»), напротив, являются шумами. Они создаются путем намеренного сужения надставной трубы, которая выпускает воздушный поток и образует вихрь.

**Речь, несмотря на утрату гортани.** При утрате гортани (например, в результате рака гортани — типичного рака курильщиков) можно использовать искусственные источники звука (например, голосового протеза или электронного вибратора) для формирования звукового сигнала в нижней части глотки. Образующийся искусственный голос может использоваться пациентом для формирования относительно понятной речи при наличии интактной надставной трубы.

В рамках логопедической терапии пациент, утративший гортань, учится с помощью вышеописанных вихревых образований, являющихся шумом, стимулировать надставную трубу к генерации резонансных колебаний в области формантов, тем самым формируя псевдошепот.

**Коротко**

**Голос и речь**

Речь человека уникальна по природе; в ней принимают участие в основном четыре системы органов. Гортань вырабатывает звук, который называется голосом (фонация). Звук производится за счет вибрации слизистой оболочки голосовых связок, называемой колебаниями Бернулли. Звуковое давление голоса при этом в основном зависит от давления под голосовой щелью. Напряжение голосовых связок определяет прежде всего частоту голоса. В полости рта и горла из этого звука формируются разборчивые гласные и согласные (артикуляция). Фонация гортани и артикуляция рта и горла управляются центрально через моторный центр речи.
Для развития речи у ребенка, как и для ее постоянного контроля у взрослого, необходима физиологическая функция слуха (цикл слуха и речи).

## Литература

Gummer AW, Zenner HP (1996) Central processing of auditory information. In: Greger R, Windhorst U (Hrsg) Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 729–756

Hellbrück J, Ellermeier W (2004) Hören, Hogrefe, Göttingen

Wendler J, Seidner W, Eysoldt U (2005) Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie. Thieme, Stuttgart

Yost WA: (2007) Fundamentals of hearing. Academic Press, Burlington

Zenner HP (1985) Hören. Thieme, Stuttgart

Zenner HP (1996) Hearing. In Greger R, Windhorst U, Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, 711–727

Zenner HP (1994) Hören. Thieme, Stuttgart

# Глава 17

# Чувство равновесия и восприятие движения и положения человека

*Ханс-Петер Ценнер*

## Введение

Пациентка В. Б. 52 лет рано утром почувствовала головокружение. При попытке встать с постели она упала. При медицинском обследовании был выявлен спонтанный нистагм вправо. Результаты калорического исследования показали абсолютное выпадение функции левого органа равновесия во внутреннем ухе.

Наше прямохождение включает в себя активный сбор информации о движении и положении тела в пространстве. Чтобы избежать падения, работа мышц ног и туловища постоянно корректируется сигналами от органов чувств, регистрирующих движение и положение тела. Нарушения этих ощущений или их выход из строя приводят к головокружению или частым падениям, вплоть до невозможности встать. Пациент прикован к постели. Головокружение является одним из наиболее распространенных симптомов, с которым пациенты обращаются к врачу. Если речь идет о вращательном головокружении, потере равновесия при поднятии тяжестей или нарушениях походки, то эти симптомы почти всегда берут свое начало от заболевания органов чувства движения или положения тела.

## 17.1. Органы равновесия во внутреннем ухе

*Орган равновесия располагается во внутреннем ухе*

! Информация о движении и положении тела в основном исходит из вестибулярных органов (органов равновесия) внутреннего уха; эти ощущения дополняются информацией от зрительной и проприоцептивной систем.

**Вестибулярный аппарат.** В лабиринте внутреннего уха кроме органа слуха располагаются конечные органы, отвечающие за чувство движения и ориентации в пространстве; они образуют вестибулярный аппарат. Функционирование вестибулярного аппарата осуществляется без первичного участия сознания, и поэтому не замечается здоровым человеком. Нарушение функций вестибулярного аппарата пациент воспринимает очень четко, он ощущает головокружение. Орган равновесия с обеих сторон состоит из двух макулярных органов и трех полукружных каналов. Эти высокоспециализированные органы чувств регистрируют линейное или угловое ускорение. Чувствительные клетки вестибулярного аппарата представлены волосковыми клетками, которые реагируют на сдвиг ресничек, или стереоцилий (см. внизу). За счет этого модулируется нейронная активность в вестибулярном нерве.

**Рецепторы ускорения.** Когда мы закрываем глаза, то можем безошибочно определить направление силы тяжести, т. е. гравитационное ускорение — это ощущение, которое мы чувствуем как направление «вниз». Когда мы сидим в самолете, летящем по прямой, мы воспринимаем в качестве направления «вниз» результирующую сумму гравитационного ускорения и центробежной силы, а не одну силу тяжести, как можно предположить по виду из окна. Поскольку сила тяжести и центробежная сила с точки зрения физики являются ускорениями, то у органа, отвечающего за чувство движения и положения в пространстве, должны быть рецепторы ускорения. В действительности эти рецепторы ускорения располагаются во внутреннем ухе.

**Проприорецепторы.** Однако с закрытыми глазами мы тоже в состоянии установить, повернули мы голову направо, налево, наклонили или откинули, а также стоим ли мы, лежим или повернулись

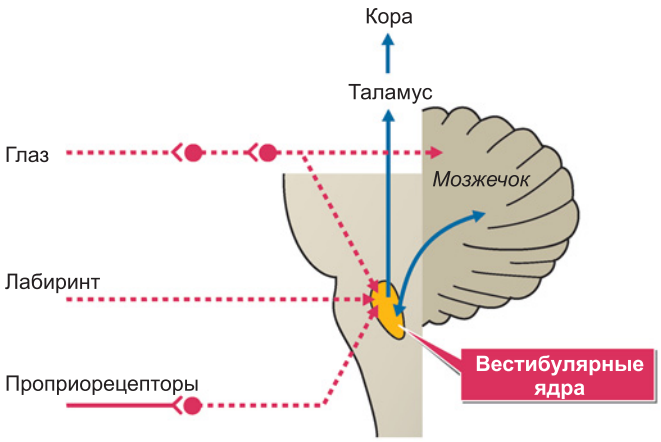



**Рис. 17.1. Связь вестибулярной системы с другими сенсорными системами.** Вестибулярные органы во внутреннем ухе представляет собой периферические рецепторные органы. Первой центральной структурой служат вестибулярные ядра, которые через нервные пути получают информацию также и от проприорецепторов и глаз

набок. Наконец, даже с закрытыми глазами мы можем ощутить, в каком направлении мы двигаемся. При этом мы, например, можем определить, что бежим вперед, неважно, повернули мы при этом голову направо (а левое ухо соответственно вперед) или налево (т. е. правое ухо впереди). Для вестибулярных органов внутреннего уха направление ускорения при шаге вперед с головой, повернутой вправо, противоположно ускорению при шаге с поворотом головы влево. В связи с этим в данной ситуации дополнительная информация, исходящая от мышечных и суставных рецепторов (проприорецепторов), особенно в области шеи, имеет большое значение, для того чтобы обеспечить мозгу однозначную интерпретацию вестибулярного стимула (**рис. 17.1**).

**Прямохождение.** Взаимодействие вестибулярных органов с проприорецепторами играет важную роль, когда мы, например, спотыкаемся. Прежде чем приходит осознание этого, уже запускается ответная моторная реакция: вестибулоспинальные рефлексы активируют мускулатуру ног и ступней, что препятствует падению. **Вестибулярный аппарат** внутреннего уха, дополненный информацией от **проприорецепторов**, таким образом, буквально делает возможным прямохождение человека. Поскольку при открытых глазах визуальная информация также может вносить вклад в ощущение движения и положения в пространстве, то при двустороннем выпадении функции внутреннего уха орган зрения способен частично компенсировать ее. Однако эта компенсация может происходить только при достаточном освещении. В темноте пациенты с нарушением вестибулярного аппарата страдают от нарушений походки, головокружения и частых падений (см. 17.1).

### 17.1. *Купулолитиаз*

**Симптомы.** Пациенты жалуются на приступы головокружения длительностью от нескольких секунд до минут, которые могут провоцироваться положением головы набоку, например в постели, и сопровождаются размашистым горизонтально направленным нистагмом. Больные падают назад и не могут ни стоять, ни сидеть.

**Причины.** Предположительно, причиной является нарушение (например, кальцификация) отолитов в купулах заднего полукружного канала.

## *Макулярные органы и полукружные каналы*

**!** Вестибулярный аппарат — парный орган, состоящий из двух макулярных органов и трех полукружных каналов; его чувствительные клетки называются волосковыми.

**Пять органов равновесия.** Вестибулярный аппарат располагается в лабиринте внутреннего уха. Он состоит из пяти органов (**рис. 17.2**). Это два **макулярных органа**, или мешочка (*macula utriculi* и *macula sacculi*), а также три **полукружных канала** (горизонтальный, задний и передний). Все пять органов чувств обладают чувствительным эпителием, образующие его клетки называются волосковыми клетками. Чувствительные реснички волосковых клеток сверху покрыты студенистой массой, содержащей мукополисахариды. В полукружных каналах она называется **купула**. В обоих макулярных органах эта желеобразная подушка, покрывающая чувствительные клетки, содержит дополнительно крошечные кристаллы карбоната кальция, выглядящие под электронным микроскопом как камни. Поэтому она называется **отолитовой мембраной** (от греч. «отолит» (*otos lithos*) — ушной камень).

**Волосковые клетки.** Чувствительные клетки вестибулярных органов обладают характерным строением (рис. 17.2). Они родственны сенсорным клеткам улитки. На их апикальном конце находятся многочисленные тонкие волоски (стереоцилии), которые и дали название волосковым клеткам. С помощью электронного микроскопа и биохимических методов мелкие стереоцилии можно отличить от более крупной киноцилии (следует отметить, что у кохлеарных волосковыых клеток нет киноцилии). Только стереоцилии отвечают за рецепторные свойства волосяных клеток.

**Вторичные чувствительные клетки.** Волосковые клетки, как и в улитке, являются вторично чувствующими клетками. У них нет собственных нервных отростков, они иннервируются афферентными нервными волокнами вестибулярной части вестибулокохлеарного нерва (*n. vestibulokochlearis*, VIII черепной нерв). Афферентные нервные волок-

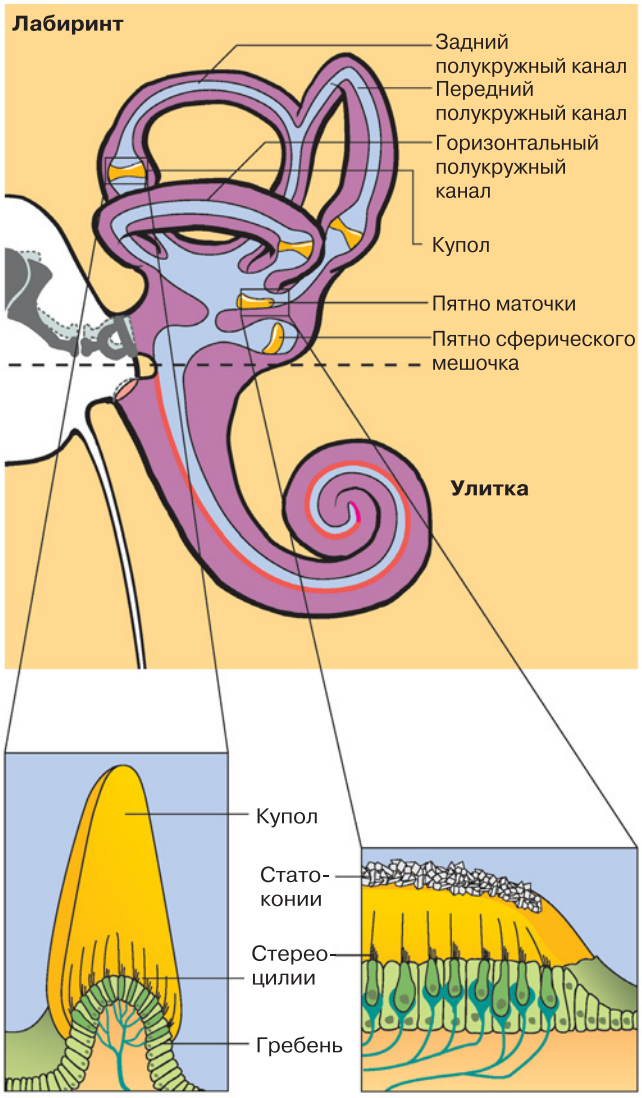



**Рис. 17.2. Схема лабиринта внутреннего уха.** Эндолимфа (*светлая*) и перилимфа (*темная*) лабиринта и улитки связаны друг с другом

на передают информацию о возбуждении волосковых клеток в центральную нервную систему.

**Коротко**

**Органы равновесия**

Конечные органы, отвечающие за чувство движения и ориентации в пространстве, расположены в лабиринте внутреннего уха и образуют вестибулярный аппарат. Информация, поступающая от этой системы, результирует в ощущения все движения и положение тела, а также дополняется информацией от зрительной и проприоцептивной систем. Вестибулярный аппарат — парный орган, состоит из двух макулярных органов (мешочков) и трех полукружных каналов.

Все пять сенсорных структур в составе вестибулярного аппарата обладают чувствительным эпителием, сенсорные клетки которого называются волосковыми клетками. Они покрыты сверху студенистой массой, которая в полукружных каналах называется купулой, а в мешочках — отолитовой мембраной из-за наличия в ней небольших кристаллов углекислого кальция.

## 17.2. Чувство равновесия через измерение ускорения

### *Возбуждение волосковых клеток*

**!** Адекватным стимулом для раздражения волосковых клеток является отклонение их стереоцилий, приводящее к изменению трансмембранного электрического потенциала. Этот процесс называется механоэлектрической трансдукцией.

### *Стереоцилии*

У волосковых клеток вестибулярных органов, как и у волосковых клеток улитки (**рис. 17.3**), имеются стереоцилии (чувствительные волоски) и соединяющие их внеклеточные филаменты. Как и в улитке, адекватным стимулом для раздражения является отклонение стереоцилий. Волосковые клетки способны превращать механическое раздражение, сдвиг стереоцилий, в электрические и химические сигналы (так называемая механоэлектрическая трансдукция). Последние возбуждают афферентные волокна вестибулярного нерва. Волосковая клетка в ходе трансдукции изменяет свою разность потенциалов на мембране, и возникает рецепторный потенциал.

### *Рецепторный потенциал*

Рецепторный потенциал формируется следующим образом: апикальный полюс волосковой клетки, как и в улитке, контактирует с эндолимфой. Эта внеклеточная жидкость отличается необычайно высокой концентрацией калия и низкой концентрацией натрия. Принято считать, что при отклонении стереоцилий положительно заряженные ионы калия из эндолимфы пассивно, без затраты энергии проникают в волосковые клетки через ионные каналы в мембране стереоцилий (рис. 17.3). Естественным образом изменяется мембранный потенциал: он становится менее отрицательным. Сдвиг потенциала в положительную сторону называется рецепторным потенциалом. Возникновение рецепторного потенциала приводит к высвобождению медиатора глутамата на базальном полюсе волосковой клетки. Глутамат биохимически передает сигнал от волосковой клетки к афферентному волокну.

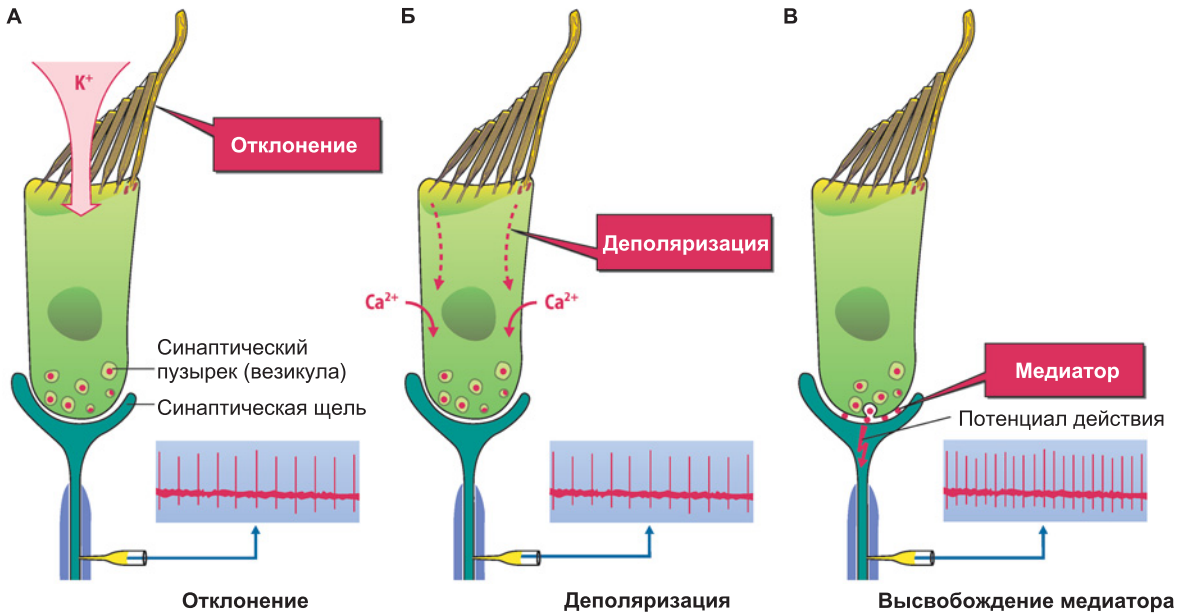



**Рис. 17.3. Процессы трансдукции в вестибулярных волосковых клетках. А.** Отклонение стереоцилий приводит к поступлению калия из эндолимфы в волосковую клетку. **Б.** Вход калия деполяризует клетку, что обеспечивает проникновение кальция. **В.** Повышение внутриклеточной концентрации кальция способствует высвобождению медиатора в синаптическую щель, что приводит к стимуляции афферентных нервных волокон

**Вестибулярный нерв.** В отличие от внутренних волосковых клеток улитки, в вестибулярных волосковых клетках даже в покое можно наблюдать постоянный выброс медиатора, который приводит в афферентном нерве (*n. vestibularis*, вестибулярный нерв, часть *n. vestibulocochlearis*, синоним: *n. statoacusticus*) к удивительно высокому уровню спонтанной активности (**активность в покое**, рис. 17.4А). Ускорение изменяет выброс медиатора, таким образом повышая или понижая частоту импульсации в афферентном нерве. Сдвиг стереоцилий в направлении киноцилии повышает активность афферентных нервных волокон. Сдвиг в обратном направлении (от киноцилии), напротив, сокращает частоту импульсов. Движения, поперечные этой оси, не имеют эффекта. Основной механизм идентичен для макулярных органов и полукружных каналов. Однако благодаря различиям в анатомическом строении они специализируются на разных задачах.

### *Чувство линейного ускорения*

! Макулярные органы регистрируют линейное ускорение, мы ощущаем его при разгоне или торможении; таким же способом ощущается земное притяжение.

**Разгон и торможение.** С помощью обоих макулярных органов уха мы можем определить линейное ускорение. К нему относятся разгон или торможение машины, самолета, лифта, а также ускорение при падении и прыжке. Из-за включения кристаллов карбоната кальция (статоконий) удельная плотность отолитовой мембраны оказывается выше, чем окружающей ее эндолимфы. Поэтому при линейном ускорении организма отолитическая мембрана незначительно отклоняется назад — таким же образом, как подвижный предмет движется назад в ускоряющемся самолете. В результате стереоцилии отклоняются, и волосковые клетки макулярных органов получают адекватную стимуляцию.

**Сила земного притяжения.** Человек, находящийся на Земле, постоянно подвержен воздействию гравитационного ускорения (притяжения), которое также является линейным. При вертикальном положении тела и головы сферический макулярный орган (*саккулюс*) ориентирован приблизительно вертикально. Сила тяжести сдвигает отолитовую мембрану вниз и раздражает волосковые клетки саккулюса. Если положение головы в пространстве изменяется, то меняется и направление воздействия гравитационного ускорения, а вместе с ним и направление сдвига отолитовой мембраны и стереоцилий. То же самое касается эллиптического макулярного органа (*утрикулюса*), только его положение при вертикальном положении головы скорее горизонтально. Гравитационное ускорение в этом положении не вызывает сдвига стереоцилий. Однако изменение положения головы по отношению к нормальному приводит к увеличению сдвига стереоцилий волосковых клеток утрикулюса.

**Положение головы в пространстве.** Для каждого положения головы в пространстве существует определенное сочетание положений обоих макулярных органов правого и левого внутреннего уха.

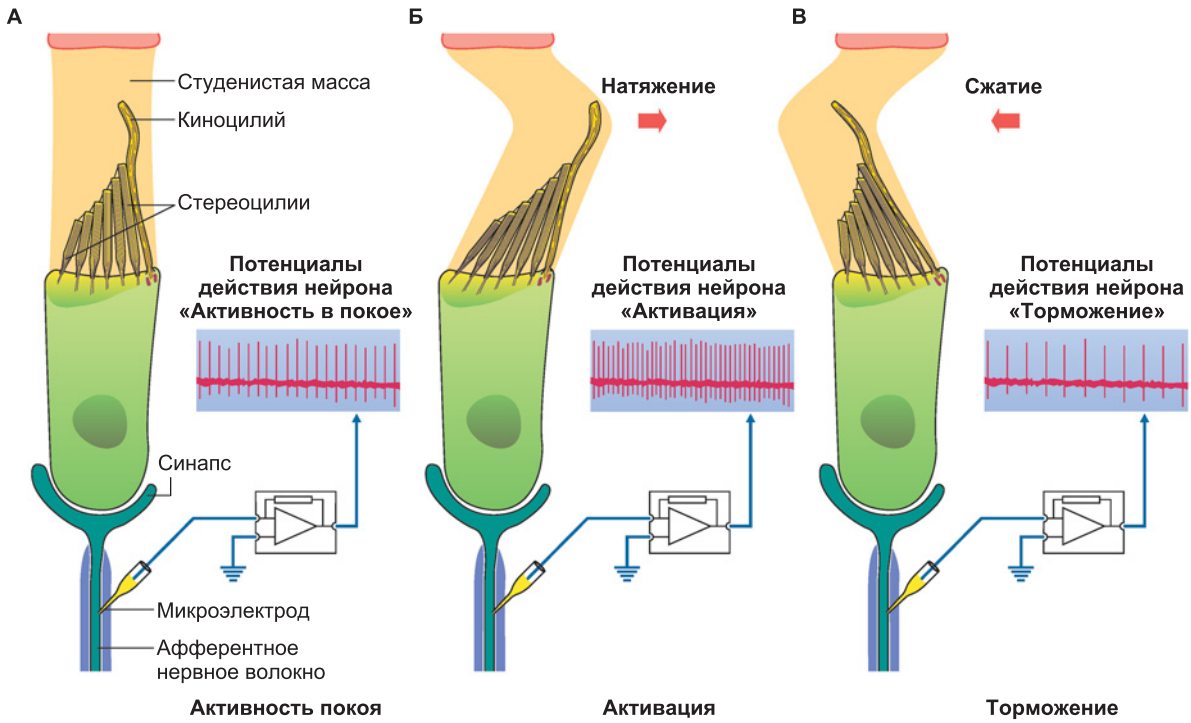



**Рис. 17.4. Сдвиг стереоцилий на примере движений купулы. А.** В покое студенистая масса купулы принимает срединное положение и чувствительный волосок выпрямляется. С помощью микроэлектрода измеряют среднюю частоту генерации потенциалов действия в афферентных нервных волокнах. **Б.** Если желеобразная масса купулы отклоняется по направлению к киноцилии, то она захватывает чувствительные волоски волосковой клетки и сгибает их. В афферентных нервных волокнах можно зарегистрировать увеличение частоты генерации потенциалов действия. **В.** При торможении активность афферентного нерва уменьшается

Это приводит к определенной в каждом случае комбинации возбуждения связанных с ними афферентных нервных волокон, что используется центральной нервной системой для оценки положения головы в пространстве.

### *Чувство углового ускорения*

**!** Полукружные органы реагируют на угловое ускорение; для этого они имеют форму почти округлых каналов.

**Полукружные каналы.** Каналы позволяют человеку воспринимать ускорение при вращении (угловое ускорение). Каждый полукружный орган образует по одному почти округлому каналу, заполненному эндолимфой (рис. 17.2). Канал ограничен в области ампулы толстой разделительной перегородкой, или купулой. Купула сращена с перегородкой на внутренней стороне полукружного канала. На внешней стороне кольца (рис. 17.4) она отделяет волосковые клетки таким образом, что стереоцилии входят в купулу. Купула не содержит кристаллов карбоната кальция, поэтому имеет одинаковую удельную плотность с эндолимфой. По этой причине линейное ускорение не приводит к относительному движению между полукружным каналом, купулой и ресничками и волосковые клетки не раздражаются.

**Угловое ускорение.** В случае ускорения при вращении все по-другому. Если голова поворачивается, распределенная по кругу эндолимфа в полукружном канале из-за инертности отклоняется

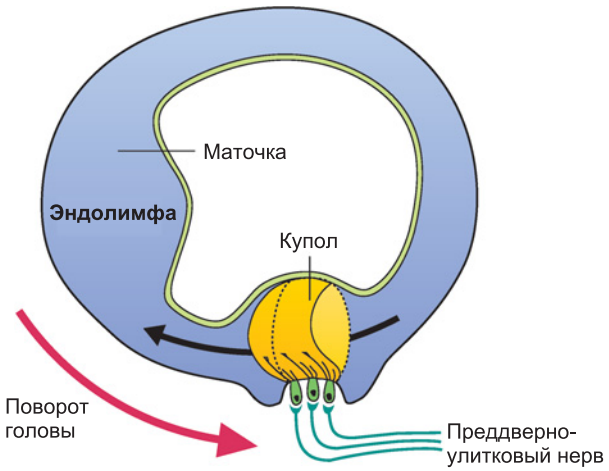



**Рис. 17.5. Схема полукружного канала с купулой и волосковыми клетками.** При повороте головы (*стрелка*) вращается и полукружный канал. Эндолимфа вместе с купулой при этом отстают, что вызывает отклонение стереоцилий

к костным стенкам (**рис. 17.5**). Поскольку купула сращена с костной стенкой канала, она двигается вместе с черепом. Таким образом она «сталкивается» с оставшейся эндолимфой и отклоняется, как эластичная мембрана. Это отклонение в свою очередь сдвигает стереоцилии волосковых клеток, отчего последние подвергаются адекватной стимуляции (рис. 17.4).

**Изменение активности вестибулярного нерва.** Следствием описанных событий является упомянутое уже изменение активности афферентных нервов. Для горизонтального полукружного канала активность увеличивается, если купула отклоняется по направлению к эллиптическому макулярному органу — утрикулюсу. Здесь волосковые клетки распределены так, что киноцилии указывают на утрикулюс. Поворот влево приводит к возбуждению горизонтального полукружного канала в левом ухе. В вертикальных полукружных каналах волосковые клетки распределены ровно наоборот, так что **утрикулофугальное** отклонение свода (от эллиптического макулярного органа) приводит к активации нервных волокон.

**Специфический паттерн для каждого углового ускорения.** Три полукружных канала каждого внутреннего уха расположены трехмерно, поэтому за каждое измерение пространства отвечает один из полукружных каналов. Вместе с тремя полукружными каналами другого уха для каждого углового ускорения существует специфический паттерн возбуждения и торможения активности соответствующих афферентных нервных волокон. Эти паттерны оцениваются в центральной нервной системе и предоставляют информацию о том, какое ускорение при повороте действует на голову.

### *Измерение скорости*

**!** Обычно вращательное движение головы длится недолго; тогда вестибулярный аппарат сообщает о приблизительной скорости вращения головы.

**Краткие движения головы.** В повседневной жизни полукружные каналы практически постоянно раздражаются частыми вращениями головы. Поскольку физиологическое вращательное движение головы ограничено по анатомическим причинам, в зависимости от скорости движения оно завершается через доли секунды. При этом голова сначала ускоряется, затем тормозит и снова останавливается. При ускорении купула ненадолго отклоняется, при торможении снова возвращается в положение покоя. Поэтому при коротких движениях головы отклонение купулы примерно соответствует скорости вращения, хотя при вращении стимулом служит угловое ускорение. Любопытно, что частота импульсации в афферентном нерве примерно соответствует скорости вращения.

**Коротко**

**Механоэлектрическая трансдукция.** Раздражение волосковых клеток осуществляется в результате отклонения стереоцилий. Из-за сдвига стереоцилий происходит изменение электрического потенциала волосяной клетки (рецепторный потенциал) и, как следствие, выброс медиатора глутамата на базальном конце волосковой клетки. Глутамат биохимически передает сигнал от волосковой клетки афферентному нервному волокну.

**Чувство равновесия путем измерения ускорения.** Рецепторы в макулярных органах и полукружных каналах реагируют на ускорение. По причине их различного анатомического строения они специализируются на выполнении разных задач.

**Макулярные органы** измеряют линейное ускорение, например при разгоне или торможении; точно так же воспринимается и земное притяжение. Из-за более высокой удельной плотности отолитовой мембраны, в отличие от окружающей ее эндолимфы, она немного отклоняется при линейном ускорении тела, так что стереоцилии сдвигаются.

**Полукружные каналы** реагируют на угловое ускорение. Если голова поворачивается, то эндолимфа из-за своей инертности в полукружном канале отклоняется в сторону костных стенок каналов. Поскольку купула сращена с костной стенкой канала, она двигается вместе с черепом и «сталкивается» с оставшейся эндолимфой, что приводит к сдвигу стереоцилий. Мы также можем воспринимать скорость поворота головы.

## 17.3. Центральная вестибулярная система

### *Мышечные рефлексы и равновесие тела*

**!** Информация, поступающая в центральные отделы вестибулярной системы, обеспечивает запуск необходимых мышечных рефлексов и, таким образом, способствует поддержанию равновесия тела.

**Оценка положения всего тела.** Афферентные нервные волокна вестибулярного нерва передают свои сигналы о положении тела и движении четырем различным вестибулярным ядрам (верхнему ядру Бехтерева, нижнему ядру Роллера, среднему ядру Швальбе и латеральному ядру Дейтерса). В этих ядрах вестибулярная информация об ориентации головы дополняется другими сигналами о расположении тела в пространстве. Сигналы приходят по нейронным путям, прежде всего от соматосенсорных рецепторов мышц и суставов шеи. Одной только информации из вестибулярного аппарата недостаточно, чтобы безошибочно информировать мозг о положении головы и тела в пространстве. Причиной является подвижность головы по отношению к туловищу. Сенсоры шеи

дополнительно передают информацию о положении головы по отношению к туловищу (разд. 14.5). Таким образом, исходя из всех полученных данных, ЦНС может оценивать общее положение тела. Этой оценке способствует также дополнительная соматосенсорная информация, приходящая от рецепторов других частей тела, например рук и ног (разд. 14.5).

**Управление мышечными рефлексами.** Информация, собранная в вестибулярных ядрах из рецепторов вестибулярного аппарата, шеи и других соматосенсорных каналов, постоянно запускает мышечные рефлексы, которые, прежде всего, участвуют в поддержании равновесия тела. Благодаря этому становится возможным прямохождение человека. К мышечным рефлексам относятся и так называемые вестибулоокулярные рефлексы, которые поддерживают направление взгляда при движениях головы (см. далее).

**Восприятие положения тела.** Помимо контроля мышечных рефлексов, сигналы передаются по нервным путям в кору головного мозга, что позволяет осознанно ощущать положение своего тела. Это осознанное восприятие можно легко проверить, если закрыть глаза и принять любое положение головы и тела. Можно убедиться, что с помощью описанной системы органов чувств можно почувствовать положение тела и ощутить его, даже несмотря на закрытые глаза.

### *Статические и статокинетические мышечные рефлексы*

**!** К мышечным рефлексам относятся статические рефлексы позы и установочные рефлексы, которые запускаются определенным положением тела; статокинетические мышечные рефлексы, напротив, запускаются движением тела.

Различают три основные формы мышечных рефлексов.

- Первая форма рефлексов называется **рефлексами позы** и позволяет человеку (животному) регулировать тонус каждой отдельной мышцы так, чтобы можно было поддерживать то или иное желаемое положение тела в покое (например, вертикальное или согнутое положение). Поскольку мышечный тонус управляется рефлекторно, в данном случае говорят о тонических рефлексах. Часть этих рефлексов, зависящая от функционирования вестибулярного аппарата, называется тоническими лабиринтными рефлексами. Эксперименты на животных показали, что активация тонических лабиринтных рефлексов, обусловленных изменением положения головы и прежде всего макулярных органов, может вызвать равномерное тоническое выпрямление всех четырех конечностей.
- Вторая группа рефлексов называется **установочными рефлексами**. Если они реализуются в правильном порядке, то позволяют телу возвращаться из непривычного положения в нормальное. При этом друг за другом по цепочке включаются многочисленные установочные рефлексы. Например, сначала через лабиринтные установочные рефлексы положение головы изменяется, что ощущается рецепторами шеи (потому что положение головы по отношению к телу изменилось). Затем это изменение, в свою очередь, влияет на восстановление нормального положения туловища через установочные рефлексы шеи.

Рефлексы позы и установочные рефлексы объединяются в группу статических рефлексов. Они запускаются определенным положением тела. Статические рефлексы клинически оцениваются с помощью платформы. Платформа выглядит как весы. Когда пациент стоит на ней, сенсоры в определенных точках платформы измеряют давление и положение, так чтобы можно было оценить давление, оказываемое подошвами ног пациента для поддержания вертикального положения тела. Здоровый человек оказывает равномерное, постоянное давление на платформу. При определенных заболеваниях вестибулярного аппарата и нервной системы давление постоянно колеблется.

- Последняя группа двигательных рефлексов называется **статокинетическими**. Они запускаются не определенным положением тела, а движением. Эти рефлексы позволяют, например, при беге и прыжке, а также в лифте и при езде на автомобиле поддерживать равновесие и рефлекторно принимать адекватное ситуации устойчивое положение тела. Так, в лифте при ускорении вниз повышается тонус мышц-разгибателей, а при ускорении вверх — тонус мышц-сгибателей. Особенно примечателен пример с кошкой, которая при прыжке или свободном падении поворачивается так, чтобы приземлиться в нужном положении (о введении этих рефлексов в контроль положения тела в разд. 7.2).

### *Нервные пути к мышцам и мозжечку*

**!** Для запуска рефлексов прежде всего необходимы проводящие пути к скелетным мышцам, глазным мышцам и мозжечку.

**Скелетные мышцы.** От вестибулярных ядер нервные пути тянутся к мотонейронам шейного отдела спинного мозга, через которые в результате запуска статических и статокинетических рефлексов индуцируются компенсаторные движения шейных мышц.

Остальная скелетная мускулатура туловища и конечностей также управляется проекциями ве-

стибулярных ядер к соответствующим мотонейронам. Следует подчеркнуть, что через вестибулоспинальный тракт наряду с α-мотонейронами активируются и γ-мотонейроны разгибательных мышц. Кроме того, важны связи с ретикулярной формацией, которые через ретикулоспинальный тракт тоже проецируются на α-мотонейроны, однако в этом случае полисинаптически. Эти связи также играют роль в обеспечении статических и статокинетических рефлексов.

**Мозжечок.** От вестибулярных ядер (вторичные вестибулярные волокна), как и напрямую от лабиринта, (первичные вестибулярные волокна) афференты приходят к дольке, язычку, клочку и паракло чковому выступу мозжечка. Оттуда эфференты возвращаются в зону вестибулярных ядер. Волокна образуют очень четко согласованный **замкнутый контур** для выполнения двигательных функций мозжечка, а именно для управления **опорной мускулатурой** с целью поддержания положения тела, а также для контроля **целенаправленных движений**. Если мозжечок повреждается, данная схема больше не может быть эффективной, поэтому обусловленный мозжечком контроль положения тела и целенаправленных движений прекращается. В результате появляются склонность к падениям и избыточные движения (например, размашистый шаг при беге). В этом случае говорят о церебральной атаксии.

### *Мускулатура глаз*

**!** Нервные пути к ядрам глазных мышц принимают участие в контроле статических компенсаторных движений глаз; быстрое статокинетическое обратное движение хорошо заметно и называется нистагмом.

**Вестибулоокулярные рефлексы.** При клинических исследованиях вестибулярной функции вестибулоокулярные рефлексы (ВОР) играют особенно важную роль. Физиологически они также подразделяются на статические и статокинетические рефлексы. **Статические рефлексы** обусловливают компенсаторные, следящие движения глаз, чтобы зрительное поле при изменении положения головы оставалось прежним. Благодаря статическим рефлексам, изображения на сетчатке остаются на месте. Это особенно отчетливо можно наблюдать у кошки с ее вертикальными зрачками. Если она склоняет голову на одну сторону, то ВОР вызывает обратное вращательное движение глазного яблока и зрачки вновь становятся вертикальными. Такое же обратное вращение рефлекторно вызывается и у человека, только наблюдателю не так легко заметить его.

**Нистагм.** В числе статокинетических мышечных рефлексов называют **вестибулярный нистагм**. Он чрезвычайно важен для клинических исследований. Речь идет о движении глаз, вызванном через вестибулярный аппарат ощущением движения. Если, к примеру, поворачивать голову на 90° вправо, то глазное яблоко для компенсации будет поворачиваться налево, чтобы по возможности сохранить первоначальный обзор. Естественно, у компенсаторного движения глаз имеется максимально возможная амплитуда. Прежде чем она будет достигнута, осуществляется обратное движение (в нашем примере направо), которое опередит вращательное движение головы. За ним снова следует медленное движение влево. Чередование медленных и быстрых движений глазного яблока происходит до тех пор, пока не завершится вращательное движение головы. Быстрые элементы движения глаз намного легче наблюдать. Оно называется нистагмом. В нашем примере речь идет о горизонтальном нистагме, который в основном запускается горизонтальными полукружными каналами и в этом случае называется вестибулярным нистагмом.

**Оптокинетический нистагм.** Если глаза открыты, то сдвиг зрительного поля вызывает дополнительный рефлекс, связанный с мускулатурой глаз, который называется оптокинетическим нистагмом. Вестибулярный нистагм и оптокинетический нистагм в нашем примере синергичны. Однако нистагм вызывается и без зрительного стимула (закрытые глаза в темноте) исключительно через вестибулярный аппарат.

**Тест Барани.** У больных, которые страдают от головокружения (очень распространенный симптом в общей медицинской практике), изучают рефлекторный запуск горизонтального нистагма, когда пациент медленно, например в течение 3 мин, крутится на вращающемся стуле (кресло Барани). Затем вращающийся стул внезапно останавливают, что приводит к отклонению купулы. Такое отклонение вызывает у здорового человека нистагм (**постротационный нистагм**) в противоположном направлении.

Врач наблюдает нистагм, надев на пациента очки с увеличительными стеклами (очки Френзеля), или же фиксирует движения глаз с помощью электронистагмографа.

**Калорический нистагм.** В физиологических условиях, как правило, стимулы получают оба лабиринта, правый и левый. Однако при клинических исследованиях можно стимулировать правое или левое ухо по отдельности. Для этого лабиринт с одной стороны тела охлаждают до температуры ниже температуры тела или разогревают выше температуры тела (путем вливания во внешний слуховой канал воды температурой 30 °C или 42 °C определенного объема и в определенное время). В этом случае говорят о калорическом (термическом) раздражении (**рис. 17.6**).

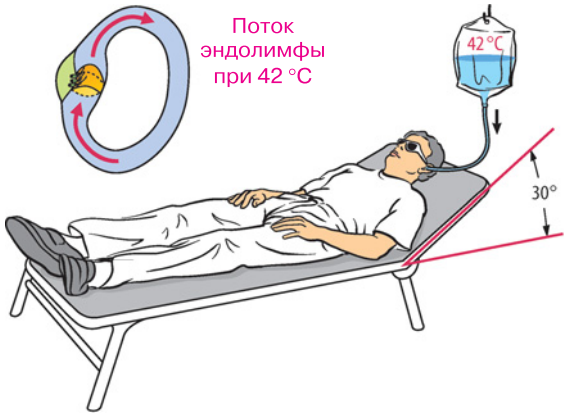



**Рис. 17.6. Калорическое исследование лабиринта.** Вода с температурой 42 °C впрыскивается во внешний слуховой канал и нагревает лабиринт. Нагрев приводит к восходящему движению эндолимфы в расположенном почти вертикально полукружном канале за счет термоконвекции. Полукружный канал расположен вертикально, потому что голова приподнята на 30° от горизонтали. Термоконвекционный ток эндолимфы приводит к отклонению купулы и стереоцилий и вызывает нистагм от того же уха. При впрыскивании воды с температурой 30° достигается противоположный эффект. Однако помимо термоконвекции должен существовать по меньшей мере еще один механизм температурной стимуляции лабиринта

Промывка теплой водой приводит к нагреву частей вестибулярного аппарата, которые ближе всего расположены к внешнему слуховому каналу. Повышение температуры в полукружных каналах вызывает расширение находящейся в них жидкости и соответственно увеличение объема теплой, менее плотной эндолимфы в разогретой части полукружного канала (рис. 17.6). Прохождение тока эндолимфы над купулой приводит к раздражению волосковых клеток и, следовательно, к запуску нистагма. Данный тест позволяет проверить, может ли нистагм запускаться симметрично с обеих сторон. Отличия одной стороны от другой служат признаком патологии.

**Эксперименты в космосе.** Удивительно, но в ходе исследований в космосе также можно наблюдать калорический (термический) нистагм. Ток эндолимфы, вызванный гравитацией из-за градиента температуры, оказывается, таким образом, хоть и важным, но не единственным фактором, запускающим нистагм. Из других возможных факторов можно назвать локальное расширение жидкостей, а также прямое температурное влияние на волосковые клетки или выброс медиатора.

## *Положение головы и тела*

**!** Нервные пути, идущие к гипоталамусу и коре головного мозга, способствуют осознанному восприятию положения головы и тела.

**Центральное сравнение вестибулярной информации от разных сторон тела.** Осознанному восприятию положения головы и тела служат проводящие пути, которые идут из вестибулярных ядер через таламус к центральной извилине коры головного мозга. Не менее важными путями являются связи с вестибулярными ядрами контралатеральной стороны, благодаря им информацию из вестибулярных органов с обеих сторон можно сравнить между собой. Это сравнение играет важную роль при многочисленных заболеваниях, которые сопровождаются головокружением.

**Заболевания, характеризующиеся головокружением.** Если здоровый человек находится в положении покоя, то центральное сравнение информации от правого и левого лабиринтов приводит к тому, что не может возникнуть ни головокружение, ни нистагм. Если часть вестибулярного аппарата (например, правый лабиринт) резко «выходит из строя», то возникает несовпадение, и в результате можно наблюдать ярко выраженный нистагм с противоположной стороны, т. е. в нашем случае слева (нистагм выпадения). Субъективно пациент ощущает сильнейшее головокружение (см. 17.2).

### 17.2. *Болезнь Меньера*

**Симптомы.** Комплекс симптомов охватывает триаду возникающих приступами головокружений вместе с обычно односторонним шумом в ушах и нарушением слуха. Во время приступа головокружения больные, как правило, падают на пол. Наряду с тремя кардинальными симптомами встречаются возникающий во время приступа или сразу после него спонтанный нистагм в сторону здорового уха, а также отсутствие ответа на калорическую стимуляцию поврежденного лабиринта.

**Причины.** Предположительно, из-за нарушения регуляции реабсорбции эндолимфы внутреннего уха сначала появляется хронический эндолимфатический отек. Затем во время приступов происходит временное разобщение плотных контактов (*zonula occludens*), разграничивающих эндолимфу и перилимфу, и смешение эндолимфы, насыщенной калием ($K^+$), с перилимфой, бедной им. Вследствие этого возникает интоксикация калием, сопровождающаяся продолжительной деполяризацией волосковых клеток и афферентных нейронов преддверно-улиткового нерва (*n. vestibulocochlearis*).

**Синдромы укачивания.** Необычные сочетания стимулов приводят к тому, что в гипоталамус приходят непривычные сигналы от различных сенсоров; это может спровоцировать тошноту, рвоту и головокружение. Примеры непривычных раздражений — сложные трехмерные движения транспорта (например, при качке корабля на море) или

разница между зрительным впечатлением и вестибулярными ощущениями (в самолете глаз видит салон в покое, вестибулярный аппарат ощущает ускорение самолета вверх и вперед). В этом случае говорят о синдромах укачивания (кинетозах). Новорожденные или пациенты с двусторонним тотальным выпадением лабиринта не страдают от кинетозов.

### Коротко

**Центральная вестибулярная система**

Информация, поступающая в центральную вестибулярную систему, позволяет определить положение всего тела. Поэтому постоянно запускаются различные мышечные рефлексы, которые в первую очередь должны поддерживать равновесие тела. Выделяют разные виды рефлексов.

**Рефлексы позы** позволяют человеку (и животному) регулировать тонус каждой отдельной мышцы так, чтобы можно было надежно поддерживать желаемое положение тела в покое. **Установочные рефлексы** позволяют телу перемещаться из непривычного положения в нормальное. Рефлексы позы и установочные рефлексы объединяются в статические рефлексы, поскольку они вызываются определенным положением тела. В отличие от статических рефлексов статокинетические рефлексы вызываются движением и позволяют поддерживать равновесие при движениях.

**Рецепторы соматосенсорной системы** информируют о положении головы по отношению к телу. Таким способом осуществляется контроль положения всего тела. Нарушение равновесия можно диагностировать путем клинических исследований нистагма.

## Литература


Angelaki DE, Cullen KE (2008) Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. Annu Rev Neurosci 31: 125–50

Armstrong B, McNair P, Taylor D (2008) Head and neck position sense. Sports Med 38 (2): 101–17

Britten KH (2008) Mechanisms of self-motion perception. Annu Rev Neurosci 31: 389–410

Day BL, Fitzpatrick RC (2005) The vestibular system. Curr Biol 15 (15): R583–6

Golding JF (2006) Motion sickness susceptibility. Auton Neurosci 30; 129 (1–2): 67–76

Gummer AW, Plinkert P, Zenner HP (1996) Auditory-visual interaction in the superior collicus. In: Greger R, Windhorst U (eds) Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 839–845

Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP (2006) Dynamic sensomotor interactions in locomotion. Physiol Rev. 86 (1): 89–154

Zenner HP, Gummer AW (1996) The vestibular system. In: Greger R, Windhorst U (eds) Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 697–709

Zenner HP, Zenner E (1996) Physiologie der Sinne. Spektrum, Heidelberg

# Глава 18

# Зрение и движения глаз

*Ульф Эйзель*

## Введение

При медицинском обследовании для получения водительских прав было установлено, что у 18-летнего Х. Х. нет бинокулярного восприятия глубины и плохо видит левый глаз. Окулист обнаружил серьезное нарушение зрения левого глаза. Острота зрения правого глаза составила 1,25, а левого 0,1. У Х. Х. была диагностирована амблиопия. Несмотря на это, ему можно водить машину, но от желания стать пилотом в авиакомпании Х. Х. пришлось отказаться.

Как развилась близорукость правого глаза? Родители молодого человека вспомнили, что с раннего детства у него наблюдалось небольшое косоглазие, но это не было воспринято всерьез. Зрительная система может нормально развиваться, только если оптическая визуализация и положение глаз не нарушены от рождения. Тогда оба глаза развиваются так, что одинаково четкие изображения могут отображаться на обеих сетчатках, одинаково представляться в центральной системе и обрабатываться для восприятия глубины. Если изображение в одном глазу нарушено, например из-за помутнения хрусталика или из-за отклонения зрительной оси глаза от нормального положения (косоглазие), то его восприятие в мозге подавляется. Таким образом, у Х. Х. в первые 5 лет жизни из-за косоглазия развилась амблиопия с доминантным правым глазом, а левый был способен только к грубому восприятию формы.

Такие необратимые нарушения зрения можно предотвратить, если вовремя обнаружить причины и устранить их. Иногда для этого достаточно коррекции встречающейся в раннем детском возрасте дальнозоркости, зачастую необходимо окклюзивное лечение более здорового глаза, чтобы тренировать косящий, плохо видящий глаз. Оперативная коррекция глазных мышц проводится обычно в дошкольном возрасте, когда острота зрения с обеих сторон хорошо развита. С помощью окончательной тренировки по фиксации можно обеспечить нормальное развитие зрения.

## 18.1. Свет

### *Адекватный раздражитель*

**!** Электромагнитное излучение с длиной волн в диапазоне 400–750 нм служит адекватным раздражителем для зрения и воспринимается как свет.

**Излучения с различными длинами волн.** Важнейшим для нас источником света является солнце. В радуге его белый свет мы видим разложенным на спектральные части: длинноволновая область света кажется нам красной, коротковолновая — сине-фиолетовой (**рис. 18.1**). Свет только одной длины волны называется монохроматическим, спектрально широкополосный свет — полихроматическим. Излучение с длиной волны менее 400 нм (ультрафиолетовое) и больше 750 нм (инфракрасный) нам не видно, но биологически значимо.

**Светотеневые и цветовые контрасты.** Спектральная отражательная способность поверхностей объектов, цветовые и светотеневые контрасты определяют внешний вид предметов при дневном свете. Объекты по-разному поглощают и отражают свет различных длин волн. Если спектральная отражательная способность (коэффициент отражения) неравномерно распределена по видимому спектру, то поверхности видимых предметов кажутся нам цветными. Яркость описывает световой поток, исходящий от самостоятельно светящихся или освещенных предметов, на площади (кд $\times$ м$^{-2}$; кд = кандела); она служит мерой видимого света.

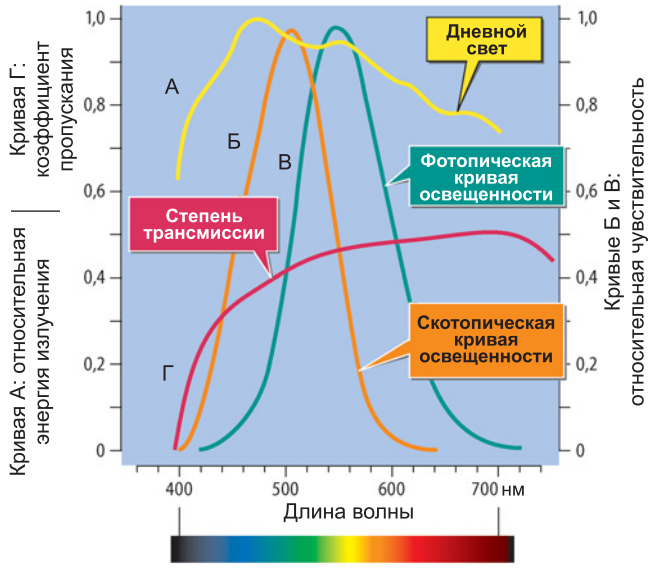



**Рис. 18.1. Спектральная чувствительность и коэффициент пропускания человеческого глаза.** **А.** Спектр солнечного света на поверхности земли. **Б.** Спектральная чувствительность человеческой зрительной системы при скотопическом зрении. **В.** Спектральная чувствительность при фотопическом зрении. **Г.** Коэффициент пропускания диоптрического аппарата человеческого глаза. Для линии А была измерена относительная энергия дневного света при безоблачном небе в видимом диапазоне спектра электромагнитного излучения. При изображении линий Б и В значение энергии для наиболее эффективных длин волн (500 или 555 нм) было нормировано на 1

Разница в яркости соседних структур определяет их физический контраст

$$C = (I_h - I_d)/(I_h + I_d), \qquad (1)$$

где $I_h$ — яркость светлого предмета, $I_d$ — яркость темного предмета.

■■■ Зрение основывается прежде всего на восприятии светотеневых и цветовых контрастов. Благодаря цветовым контрастам мы можем различать предметы, физический контраст которых равен нулю. Способность различать цвета у человека особенно хорошо выражена в области зеленых тонов (цвет листвы!). Оранжевые и красные оттенки (типичные цвета многих фруктов) особенно сильно выделяются как контрастные цвета на фоне зеленых оттенков.

**Диапазон яркостей.** Благодаря адаптации зрение возможно в диапазоне яркости света $1 : 10^{11}$. Средняя яркость света в нашей естественной окружающей среде варьирует от $10^{-6}$ кд × м$^{-2}$ при облачном ночном небе до $10^{-3}$ кд × м$^{-2}$ при ясном ночном небе и до $10^{7}$ кд × м$^{-2}$ при ярком солнечном свете и наличии ярких отражающих поверхностей (например, снежные поля). Зрительная система может посредством различных адаптационных процессов (разд. 18.6) в значительной степени приспосабливаться к этому большому диапазону вариаций естественной яркости света в окружающей среде. Однако при постоянном освещении окружающей среды требуется приспособление только в диапазоне 1 : 40. В этом масштабе варьирует средняя отражательная способность (коэффициент отражения) поверхности большинства видимых объектов, за исключением зеркальных поверхностей.

### *Фосфены и галлюцинации*

**!** Световосприятие возможно как без физического света, так и без изображения на сетчатке.

**Собственный свет сетчатки.** Если долгое время находиться в совершенно темном помещении, то можно увидеть собственный свет сетчатки: световой туман, резко выделяющиеся световые точки и подвижные туманные контуры различных оттенков серого цвета заполняют зрительное поле. Многие люди видят при этом цветные узоры, лица или фигуры, некоторые различают красочные сцены. Эти фантастические миражи не являются симптомами патологии, однако распространены при высокой температуре.

**Фосфены.** Восприятие света тоже происходит, если сетчатка или афферентная зрительная система раздражается неадекватными стимулами. Неадекватные раздражители могут иметь механическую, электрическую или даже химическую природу:

- Деформационные фосфены возникают в абсолютной темноте при деформации глазного яблока в результате надавливания пальцем, при этом в области поля зрения напротив места давления возникает свет, который постепенно распространяется по мере продолжения деформации. Это — монокулярный «фосфен давления». Причина — растяжение клеточной мембраны, которое вследствие входа натрия и деполяризации приводит к возбуждению клеток сетчатки для восприятия света.
- Электрические фосфены возникают при электрическом раздражении сетчатки, зрительного нерва, афферентной зрительной системы или первичной зрительной коры. Последнее имеет место, например, при транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) — метода, который помимо прочего применяется для неврологической диагностики.
- Мигреньальные фосфены, которые в основном проявляются в виде мерцающих зигзагообразных структурированных и изогнутых пучков, возникают, когда в первичной зрительной коре начинается приступ мигрени, локализованный в данной области и приводящий к спонтанному возбуждению нервных клеток.

**Галлюцинации.** Каждый знаком со сценическими зрительными галлюцинациями из своих снови-

дений (REM-фазы сна; разд. 9.2). Патологические зрительные галлюцинации могут появляться при психозах. Сценические зрительные галлюцинации особенно часто встречаются при алкогольной горячке (психозе Корсакова) и при психозах, вызванных приемом наркотиков.

### *Ультрафиолетовое и инфракрасное излучение*

**!** Не воспринимаемое нами излучение солнца оказывает биологическое воздействие; невидимые лучи могут повредить хрусталик и роговицу.

Волны длиной менее 400 нм (ультрафиолетовые) поглощаются кожей (солнечный ожог) и в крайних случаях могут вызывать помутнение хрусталика глаза (катаракту) или временные повреждения роговицы («снежную слепоту» в высокогорье). Экстремальное и частое воздействие длинноволнового невидимого излучения с длиной волны более 750 нм (инфракрасное) может также приводить к продолжительному помутнению хрусталика («катаракта стеклодувов», «тепловая катаракта»).

**Коротко**

**Свет**

Электромагнитные волны в диапазоне длин волн 400–750 нм служат адекватным раздражителем для фоторецепторов сетчатки и воспринимаются как свет. Самые короткие, видимые длины волны воспринимаются как сине-фиолетовый цвет, самые длинные — как красный. Воспринимаемый диапазон интенсивности света составляет $10^{-4}$–$10^{7}$ кд/м$^2$ (яркость), что соответствует соотношению $1 : 10^{11}$. Различение видимых объектов основывается прежде всего на восприятии светотеневых контрастов (различная яркость) и цветовых контрастов (различные длины волн), которые являются результатом различий в отражательной способности или излучения света объектами.

Световосприятие возможно и без физического света. Например, зрительное восприятие в абсолютной темноте не черное, а серое (собственный свет сетчатки), а при неадекватной стимуляции сетчатки возникают зрительные ощущения (фосфены), как и при раздражении зрительной коры посредством транскраниальной магнитной стимуляции или при мигренях.

Невидимое электромагнитное излучение (ультрафиолетовое и инфракрасное) имеет биологическое значение и может, например, повреждать роговицу или хрусталик глаза.

## 18.2. Глаз и диоптрический аппарат

### *Строение глаза, внутриглазная жидкость и внутриглазное давление*

**!** Форма глаза и правильное положение частей диоптрического аппарата обеспечиваются склерой и внутриглазным давлением, которое незначительно колеблется в физиологических пределах.

**Строение глаза.** Человеческий глаз имеет форму шара диаметром примерно 24 мм и массой 7,5 г (**рис. 18.2**). Оптическая система глаза представляет собой не точно центрированную объединенную систему линз. Диоптрический аппарат состоит из:

- прозрачной роговицы (корнеа);
- передней и задней глазных камер, наполненных внутриглазной жидкостью;
- зрачка, образованного радужкой;

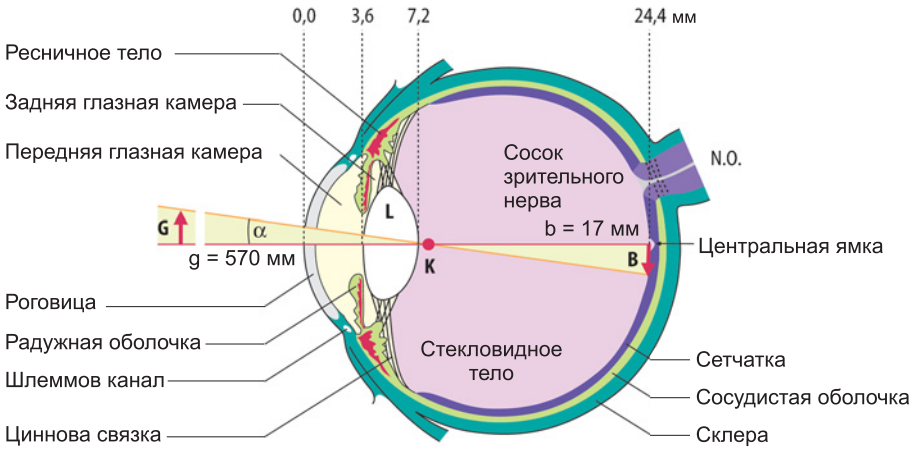



**Рис. 18.2. Глаз и оптическое изображение.** Левый глаз человека в поперечном разрезе вместе с центральной ямкой, сосочком и зрительным нервом (N. O.). На схеме упрощенного хода лучей показаны: предмет (G), размер предмета (g), угол зрения (α), хрусталик (L), узловая точка (K), размер изображения (b) и перевернутое изображение (B). 1 градус угла зрения соответствует примерно 0,3 мм величины изображения на сетчатке (расчет величины изображения см. в тексте). (По данным: Eysel в работе Schmidt и Schaibe, 2000.)

- хрусталика, окруженного прозрачной капсулой;
- стекловидного тела, заполняющего большую часть глазного яблока.

**Стекловидное тело** — водянистый гель, состоящий из внеклеточной жидкости, в которой растворены коллаген и гиалуроновые кислоты. Задняя внутренняя поверхность глазного яблока выстлана сетчаткой. Пространство между сетчаткой и прочной склерой, образующей глазное яблоко, заполнено сосудистой сеткой хориоидеи. В задней части человеческого глаза в сетчатке есть маленькое углубление — центральная ямка. Это область самого острого зрения при дневном свете и, как правило, точка пересечения оптической оси глаза с сетчаткой.

**Секреция внутриглазной жидкости.** Внутриглазное давление при постоянной выработке внутриглазной жидкости обусловлено прежде всего сопротивлением оттока и зависящего от этого количества вытекающей внутриглазной жидкости. Посредством ультрафильтрации жидкость плазмы (2 мм$^3$/мин) попадает из кровяных капилляров ресничного тела во внеклеточное пространство и оттуда выделяется эпителиальными клетками ресничного тела в виде внутриглазной жидкости в заднюю глазную камеру (при гидролизе АТФ и участии карбоангидразы; разд. 2.3). Из задней глазной камеры внутриглазная жидкость перетекает в переднюю глазную камеру, а оттуда через трабекулярный аппарат в углу камеры попадает через канал Шлемма в венозную сосудистую сеть (**рис. 18.3**). Если секреция и отток равны, формируется нормальное внутриглазное давление (16–20 мм рт. ст.). Внутриглазное давление служит для поддержания формы глазного яблока и «правильного» расстояния от различных частей диоптрического аппарата до поверхности роговицы и сетчатки.

**Тонометрия.** Внутриглазное давление можно определить снаружи посредством измерения выпячивания роговицы с помощью стилуса определенного диаметра и массы (импрессионная тонометрия), или путем измерения силы, необходимой для сглаживания роговицы на небольшом участке (аппликационная тонометрия), или же, с недавних пор, путем измерения времени уплощения роговицы после воздействия воздушного потока (бесконтактная тонометрия). Увеличение внутриглазного давления считается патологическим в том случае, когда при повторных измерениях оно оказывается выше 20 мм рт. ст. (2,66 кПа). При остром приступе глаукомы (см. 18.1) внутриглазное давление может достигать значений, превышающих 60 мм рт. ст. (8 кПа).

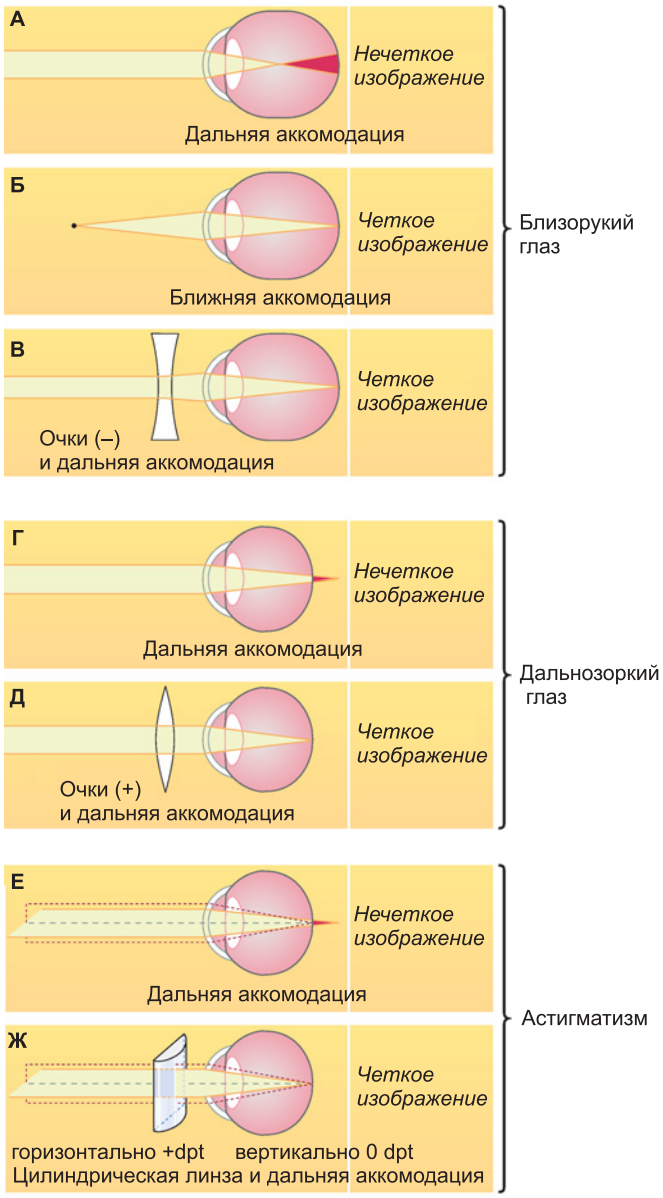



**Рис. 18.3. Оптическое изображение при аномалиях рефракции. А.** Ход лучей при миопии (близорукости). **Б.** Предмет, расположенный ближе, чем дальняя точка, может четко отображаться на сетчатке. **В.** Корректировка миопии с помощью рассеивающей линзы (-dpt). Глазное яблоко изображено преувеличенно длинным, чтобы проиллюстрировать причину («осевая миопия»). **Г.** Ход лучей при гиперметропии при взгляде вдаль. **Д.** Ход лучей после корректировки с помощью собирающей линзы (+ dpt, *красный*). **Е.** Ход лучей при астигматизме с уменьшенной кривизной роговицы в горизонтальной плоскости. **Ж.** Корректировка с помощью цилиндрической линзы (+ dpt в горизональной плоскости)

## 18.1. *Глаукома*

**Патология.** Если в области угла камеры или трабекулярной системы нарушается отток жидкости, внутриглазное давление повышается. Патологическое повышение внутриглазного давления называется глаукомой.

**Причины и терапия.** Причины и терапия варьируют в зависимости от типа глаукомы.

- При **хронической глаукоме (открытоугольной глаукоме)** увеличивается сопротивление оттока в трабекулярной системе. Из-за высокого внутриглазного давления продырявленная пластинка выгибается наружу в месте прохождения зрительного нерва через склеру, и зрительные нервные волокна повреждаются механическими факторами и нарушенной микроциркуляцией сосочка нерва. Эти повреждения протекают скрыто, типичные дефекты поля зрения манифестируются поздно. Лечение проводят с использованием медикаментов, снижающих внутриглазное давление (миотики, β-блокаторы, блокаторы карбоангидразы), а также выполняют специальные операции по восстановлению оттока внутриглазной жидкости.
- **Острый приступ глаукомы (закрытоугольная глаукома)** возникает из-за смещения угла камеры. Острое повышение внутриглазного давления на 60–80 мм рт. ст. приводит к ощутимому отвердению глазного яблока. В результате острого повышения внутриглазного давления в артериях сетчатки (разд. 28.2) при низком или отрицательном трансмуральном давлении происходит нарушение кровоснабжения сетчатки с последующим нарушением зрения. Повторные приступы могут привести к возникновению постоянных дефектов поля зрения. Экстремальное увеличение внутриглазного давления активирует ноцицепторы в глазу и вызывает сильные боли. Острый приступ глаукомы требует неотложной медицинской помощи и немедленного начала лечения. Для закрытоугольной глаукомы важную роль играет ширина зрачка. Утолщение радужной оболочки при расширении зрачка усиливает смещение угла камеры, поэтому введение расширяющих зрачок медикаментов (мидриатиков) при плоской передней камере является врачебной ошибкой.

**Способ воздействия медикаментов.** Миотики (0,5–1%-й пилокарпин) применяют для сужения зрачка, а блокаторы карбоангидразы (в т. ч. ацетазоламид) — для ингибирования выработки внутриглазной жидкости.

## Слезы

! Внешняя поверхность роговицы покрыта тонкой слезной пленкой, улучшающей оптические свойства.

**Выработка слез.** Слезы постоянно производятся в небольших количествах слезными железами (1 мл на каждый глаз в день) и при смыкании век равномерно распределяются между роговицей и конъюнктивой. Часть слезной жидкости испаряется в воздух, остаток вытекает через носослезный канал в носовую полость. Слезная пленка, водянистая фаза которой покрыта снаружи монослоем липидов, «смягчает» оптические свойства роговицы и одновременно служит «смазкой» между поверхностью глаз и веками. Чужеродное тело между веками и глазами раздражает механорецепторы и ноцицептивные рецепторы роговицы и конъюнктивы (тройничный нерв), из-за чего секреция слез и частота мигания рефлекторно увеличиваются. Слезы при этом выполняют функцию очищающего средства.

**Состав слезной жидкости.** Слезы слегка гипертоничны и на вкус соленые; в отличие от плазмы крови они характеризуются немного повышенным содержанием калия и пониженным содержанием натрия. В качестве защиты от инфекции они содержат ферменты, эффективные против возбудителей болезней.

**Рефлекс слезотечения.** Попавшие в глаз чужеродные тела вызывают рефлекторное слезотечение. Афферентным звеном рефлекторной дуги служат волокна тройничного нерва, которые в варолиевом мосте ствола мозга переключаются на эфферентные преганглионарные парасимпатические волокна, идущие к крылонебному ганглию. Оттуда постганглионарные волокна идут к слезным железам. Слезотечение может также быть вызвано влиянием лимбической системы на мост ствола мозга.

## Оптическое изображение

! Диоптрический аппарат создает на сетчатке перевернутое и уменьшенное изображение.

**Значение преломления.** Законы физической оптики применяются и для формирования изображения в глазу. В воздухе преломляющая способность линзы соответствует обратному значению ее фокусного расстояния $f$ (равному расстоянию до изображения бесконечно удаленного предмета) и выражается в диоптриях (дптр).

$$D(\text{дптр}) = 1/f(\text{дптр}) \qquad (2)$$

Общая преломляющая способность нормального глаза составляет 58,8 дптр. Из-за различной плотности отдельные светопреломляющие структуры глаза вносят в эту величину очень разные вклады: роговица +43 дптр, аккомодированный для взгляда вдаль хрусталик +19,5 дптр и наполненная внутриглазной жидкостью передняя камера −3,7 дптр (43 + 19,5 − 3,7 = 58,8 дптр).

**Расчет размера изображения.** Для практического расчета изображения можно упростить сложную составную оптическую систему глаза. В упрощенном пути луча света через глаз (рис. 18.3) важная для расчета изображения точка (К) располагается за 17 мм до сетчатки. Размер изображения на сетчатке рассчитывают с построением нескольких вспомогательных лучей, связывая при этом длину предмета $G$ и ширину предмета $g$ с длиной картинки $B$ и шириной картинки $b$. Прямой предмет размером в 10 мм на расстоянии 570 мм дает

обратное изображение на сетчатке размером 0,3 мм ($G/g = B/b$, $B = G \times b/g = 10 \times 17/570 = 0{,}3$ мм). $G/g$ определяет тангенс (соотношение катетов) угла $\alpha$, под которым мы видим предмет ($\mathrm{tg}\,\alpha = G/g = 10/570 \approx 0{,}0175 = \mathrm{tg}\,1°$). Соответственно, зная угол зрения и расстояние от узловой точки до сетчатки (см. выше), узнав тангенс, можно рассчитать размер изображения в глазу. Для нашего объекта, который мы видим под углом 1°, результат будет следующим: $B = \mathrm{tg}\,1° \cdot 17 = 0{,}3$ мм.

### *Зрительные аберрации*

**!** Качество изображения в глазу ограничивается физиологическими и патологическими аберрациями.

**Физиологические аберрации.** Система линз хорошего фотоаппарата позволяет получить изображение значительно лучшего качества по сравнению с диоптрическим аппаратом глаза. Описанные ниже физиологические аберрации глаза, однако, в значительной степени компенсируются различными механизмами.

- **Сферическая аберрация:** роговица и хрусталик глаза, как и все простые линзы, в краевой области характеризуются более сильной преломляющей способностью и, таким образом, меньшим фокусным расстоянием, чем в центральной области вблизи оптической оси. Возникающие размытые изображения (сферическая аберрация) уменьшаются при сужении зрачка в результате затемнения мешающих краевых лучей.
- **Хроматическая аберрация**: как и во всех простых линзах, коротковолновой свет преломляется в диоптрическом аппарате глаза сильнее, чем длинноволновой (хроматическая аберрация). Из-за этого, например, синие участки изображения отображаются ближе к хрусталику, чем красные. Вследствие низкой чувствительности к синей области спектра и отсутствия синих рецепторов в центральной ямке на остроту зрения это практически не влияет.
- **Рассеивание света**: хрусталик и стекловидное тело содержат структурные белки и коллоидный раствор других макромолекулярных веществ. Из-за этого в диоптрическом аппарате возникает небольшая диффузная дисперсия света (эффект Тиндаля). Этот рассеянный свет мешает зрительному восприятию ослепляющих световых раздражителей (разд. 18.6).
- **Небольшие помутнения:** помутнения стекловидного тела встречаются и в здоровых глазах. Их тени воспринимаются при взгляде на голубое небо или на белую стену как небольшие, круглые или нитевидные серые объекты неправильной формы. Поскольку они движутся на фоне света при каждом движении глаза, их называют летающими мушками (*mooches volantes*).

### *Аномалии рефракции*

**!** Аномалии рефракции — это нарушения преломления в глазном яблоке, которые вызывают отклонения от нормального зрения (эмметропия); они могут быть скорректированы очками или контактными линзами.

### 18.2. *Катаракта*

**Патология и причины.** У пожилых людей содержание жидкости хрусталика может изменяться так, что происходит формирование «водяных щелей» между волокнами и уплотнение структуры хрусталика, из-за чего он становится оптически непрозрачным (*cataracta senilis*, серое бельмо). Катаракта развивается медленно. Ее первыми признаками являются повышенная светочувствительность (например, у водителей ночью), увеличенная близорукость, потускнение цветовосприятия и все более увеличивающееся размытое изображение.

**Терапия.** Единственным эффективным лечением является операция, которая проводится очень часто и не имеет осложнений. В ходе операции хрусталик удаляют и на его место вставляют соответствующим образом адаптированный искусственный хрусталик.

**Размер глаза и четкое изображение.** Общая преломляющая способность глаза и его размер должны быть точно соотнесены друг с другом. Бесконечно удаленный предмет четко отображается на сетчатке здорового глаза, если расстояние между роговицей и центральной ямкой составляет 24,4 мм (рис. 18.2). Отклонение даже на 0,1 мм приводит к ошибке преломления на 0,3 дптр и, например, к близорукости, которую необходимо корректировать.

**Миопия.** В норме глазное яблоко, слишком маленькое от рождения, растет до тех пор, пока не достигнет оптимальной длины, что стимулируется нечетким изображением на сетчатке. Однако если длина глазного яблока больше, чем в норме, то удаленные предметы не могут отображаться четко, поскольку изображение фокусируется перед центральной ямкой сетчатки (близорукость, миопия). Близорукий человек должен носить либо рассеивающие контактные линзы, либо очки с линзами (–дптр), если он хочет четко видеть предметы на большом расстоянии (рис. 18.3А–В). Однако для корректировки всегда используются наиболее слабые рассеивающие линзы, с помощью которых достигается нормальная острота зрения при взгляде вдаль, поскольку слишком сильные линзы искусственно вызывают состояние дальнозоркости (см. ниже).

Миопия часто возникает у детей, которые при чтении и письме держат слишком близко перед

собой книгу или тетрадь, поскольку нечеткое изображение очень близких предметов стимулирует дальнейший рост глазного яблока. Поэтому при чтении и письме дети должны держать книгу или тетрадь на достаточно большом расстоянии от глаз (>30 см). Даже после периода развития, в более позднем возрасте, частое чтение или работа на близком расстоянии от глаз может привести к близорукости (миопия часовщиков).

**Гиперметропия.** Если глазное яблоко слишком короткое по отношению к силе преломления диоптрического аппарата, возникает дальнозоркость (гиперметропия) (рис. 18.3Г и Д). Дальнозоркий человек с помощью дополнительной аккомодации может видеть вблизи, а также четко видеть очень далекие предметы без очков, но его собственной способности к аккомодации не всегда хватает, чтобы четко видеть предметы вблизи. Поэтому при дальнозоркости необходимы собирающие линзы (+дптр) для коррекции нарушения зрения. Используют самые сильные плюсовые линзы, с которыми сохраняется четкое зрение вдаль.

**Астигматизм.** Поверхность роговицы не идеально симметрична в обоих измерениях, обычно в вертикальном направлении она изогнута сильнее, чем в горизонтальном (правильный астигматизм). Из-за этого возникает различие в преломлении между вертикальной и горизонтальной осью, которое приводит к визуализации точки в виде линии (астигматизм, рис. 18.3Е). Если различие в преломлении между осями составляет меньше 0,5 дптр, говорят о физиологическом астигматизме, который не требует коррекции. Более сильные различия в преломлении корректируются при правильном астигматизме (между взаимно перпендикулярными осями) с помощью цилиндрических линз (рис. 18.3Ж) или, при неправильном астигматизме, с помощью контактных линз.

**Коротко**

**Глаз и диоптрический аппарат**

Стабильный по форме глаз содержит преломляющий диоптрический аппарат, который состоит из роговицы, внутриглазной жидкости, зрачка, хрусталика и стекловидного тела, а также сетчатки с ретинальными артериями и венами. Стабильность формы глазного яблока обеспечивается внутриглазным давлением, которое зависит от баланса производства внутриглазной жидкости и ее оттока. Внутриглазное давление обычно составляет 16–20 мм рт. ст. Непрерывная секреция слезной жидкости защищает чувствительную и важную для оптического изображения роговицу.

Диоптрический аппарат формирует на сетчатке инвертированное и уменьшенное изображение окружающей среды. Размер картинки составляет 0,3 мм на градус угла зрения. Общая преломляющая способность глаза достигает 58,8 дптр и позволяет получить четкое изображение при нормальном зрении.

Качество изображения на сетчатке снижается из-за физиологических и патологических аберраций. К важнейшим физиологическим зрительным аберрациям относятся сферическая аберрация, хроматическая аберрация и помутнение стекловидного тела. Патологическими зрительными аберрациями являются, например, помутнения хрусталика (катаракта) или аномалии рефракции. Важные рефракционные нарушения обусловлены неправильным соотношением между размером глазного яблока и общей преломляющей способностью глаза. При близорукости (миопии) глазное яблоко слишком длинное, при дальнозоркости (гиперметропии) — слишком короткое. Близорукость корректируется рассеивающими линзами, дальнозоркость — собирающими линзами. Другое нарушение рефракции глаза — астигматизм, корректируется цилиндрическими линзами, если различие в преломлении во взаимно перпендикулярных осях составляет больше 0,5 дптр.

## 18.3. Рефлекторная регуляция остроты зрения и ширины зрачка

### *Ближняя и дальняя аккомодация*

**!** Регуляция остроты зрения при рассматривании близких и удаленных объектов осуществляется путем изменения формы хрусталика (аккомодации).

**Механика искривления хрусталика.** Искривление поверхности хрусталика зависит от его эластичности и сил, воздействующих на капсулу хрусталика. Пассивные упругие силы ресничного тела, хориоидеи и склеры глаза передаются волокнами ресничного пояска на капсулу хрусталика. Механическое напряжение склеры в свою очередь зависит от внутриглазного давления (рис. 18.2). Увеличение напряжения в ресничном пояске растягивает хрусталик, что приводит к его уплощению, особенно передней поверхности (**рис. 18.4**). Влияние пассивных упругих сил на форму хрусталика изменяется за счет расположенной вокруг хрусталика ресничной мышцы, включающей радиальные, кольцевые и меридиальные гладкомышечные волокна и иннервируемой преимущественно парасимпатическими (но также и симпатическими) нервными волокнами.

**Ближняя аккомодация.** При парасимпатической стимуляции ресничная мышца сжимается как сфинктер, а диаметр сформированного ею кольца становится меньше (рис. 18.4Б). Растягивающая сила ресничных волокон на крае хрусталика уменьшается, и снижается напряжение капсулы хрусталика. Из-за присущей хрусталику эластичности

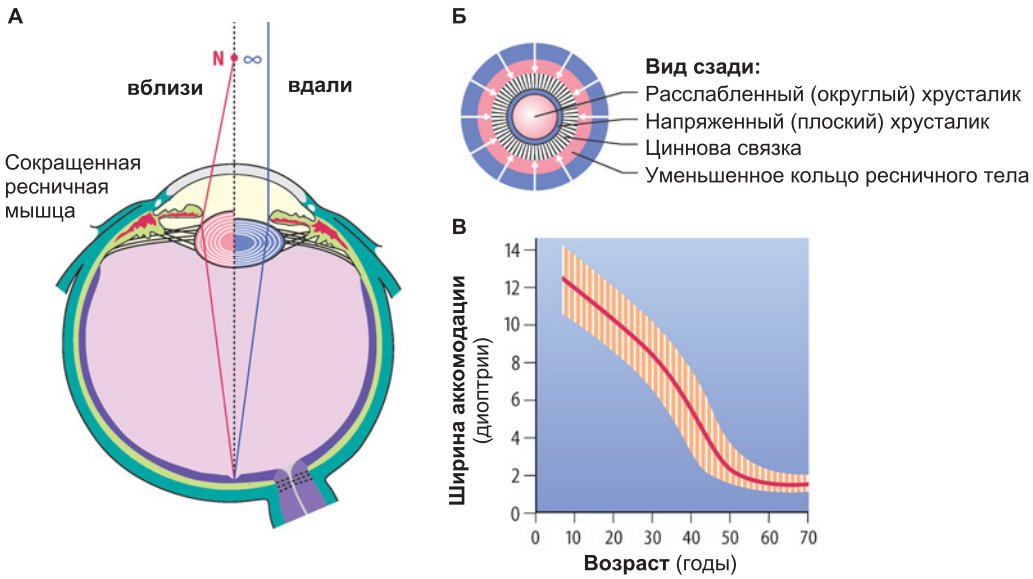



**Рис. 18.4. Аккомодация. А.** Глаз в горизонтальном разрезе, правая половина при дальней аккомодации, левая половина при ближней аккомодации. **Б.** Схематичное изображение ресничного тела, ресничных волокон и хрусталика. **В.** Ширина аккомодации в зависимости от возраста. Заштрихованная область показывает разброс значений в нормально распределенной выборке. (По данным: Eysel в работе Schmidt и Schaibe 2000.)

кривизна его поверхности увеличивается (особенно передняя поверхность). В результате возрастает преломляющая способность хрусталика.

**Дальняя аккомодация.** При торможении парасимпатической иннервации ресничная мышца расслабляется, хрусталик становится более плоским и достигает своей наименьшей преломляющей способности с сопутствующим симпатическим возбуждением. В этом случае в нормальном глазу на сетчатке четко отображаются бесконечно удаленные предметы.

**Ночная миопия, или миопия пустого поля.** Без аккомодационного стимула (см. ниже) в темноте или при взгляде на белую стену глаз человека с нормальным зрением совершает ближнюю аккомодацию примерно на 0,5–2 дптр.

**Зависимость ширины аккомодации от возраста.** Расстояние между ближней и дальней точками называется областью аккомодации. Измеряемая в диоптриях разница в преломляющей способности при фокусировке на ближней и дальней точках называется шириной аккомодации. В молодости она составляет, самое большее, 14 дптр. Так при сильной ближней аккомодации на сетчатке здорового глаза могут четко отображаться предметы, удаленные на 1/14 = 0,0714 м (1/дптр = $f$ (м) по формуле (2); разд. 18.2). С возрастом вследствие потери воды из ядра хрусталик становится менее эластичным, ширина его аккомодации уменьшается (рис. 18.4В). У пожилых людей ближняя точка аккомодации постепенно отдаляется от глаза; при эмметропии, если ширина аккомодации уже составляет 3 дптр (старческое зрение или пресбиопия, примерно с 45 лет), требуются очки для чтения с увеличивающими линзами. Без корректировки пресбиопия начинается раньше у дальнозорких пациентов. Близорукие пациенты с миопией больше чем 3 дптр, напротив, могут до конца жизни читать без очков. В случае дефектов зрения в очки для корректировки дальнозоркости добавляется необходимая корректировка близорукости; например, применяются би- или мультифокусные линзы, которые в нижней, увеличивающей части имеют положительную преломляющую силу по отношению к верхней удаляющей части.

### *Рефлекторная дуга аккомодации*

> **!** Контроль аккомодации нервной системой осуществляется при участии зрительной коры и вегетативных центров ствола мозга.

**Нейронный контроль ресничной мышцы.** Адекватным стимулом для изменения аккомодации служит нечеткое изображение на сетчатке. Это свойство раздражителя предположительно обеспечивается нейронами проекционной области, соответствующей центральной ямке, во вторичной зрительной коре (область V2; разд. 18.8). Из этой области есть связи с ядром Эдингера–Вестфаля в стволе мозга, которое содержит преганглионарные нейроны рефлекса ближней аккомодации; их аксоны идут к ресничному ганглию, откуда ресничная мышца иннервируется парасимпатически через мускариновые синапсы. Дальняя аккомодация осуществляется посредством ингибирования парасимпатической иннервации и, помимо того, посредством возбуждения антагонически действую-

щих симпатических волокон из верхнего шейного ганглия. Параллельно с контролем ресничной мышцы осуществляется иннервация гладкой мускулатуры радужной оболочки (см. Зрачковый рефлекс).

### *Зрачковый рефлекс и реакция зрачка на конвергенцию*

**!** Световой рефлекс зрачка регулирует количество попадающего на сетчатку света; ширина зрачка контролируется мускулатурой радужной оболочки; сфинктер зрачка сужает зрачок (миоз), дилататор зрачка расширяет его (мидриаз).

**Зрачковый рефлекс.** Обычно оба зрачка круглые и имеют равный диаметр. Средний максимальный диаметр зрачка в темноте уменьшается с возрастом между 20 и 80 годами с 7 до 4 мм. При большой яркости света в окружающей среде зрачки сужаются. При постоянном освещении поступающее в глаз количество света за единицу времени пропорционально площади зрачка ($L = \pi \cdot r^2$), он сужается в 25 раз, когда диаметр, например, уменьшается от 7,5 до 1,5 мм. Эта световая реакция зрачка может быть дифференцирована путем раздельного воздействия света на каждый глаз (**рис. 18.5**). При освещении одного глаза зрачок не только освещенного глаза (прямая световая реакция), но и неосвещенного глаза (консенсуальная световая реакция) сужается в течение 0,3–0,8 с.

**Реакция ближней установки зрачка.** Даже при переведении взгляда от удаленных предметов к более близким зрачки сужаются. Поскольку при этом оси глаз, как правило, конвергируют, эта реакция ближней установки также называется реакцией на конвергенцию. Реакция на конвергенцию сопровождается описанным выше увеличением преломляющей способности хрусталика. Таким же образом, как при уменьшении диафрагмы у фотоаппарата, острота зрения увеличивается при сужении зрачка.

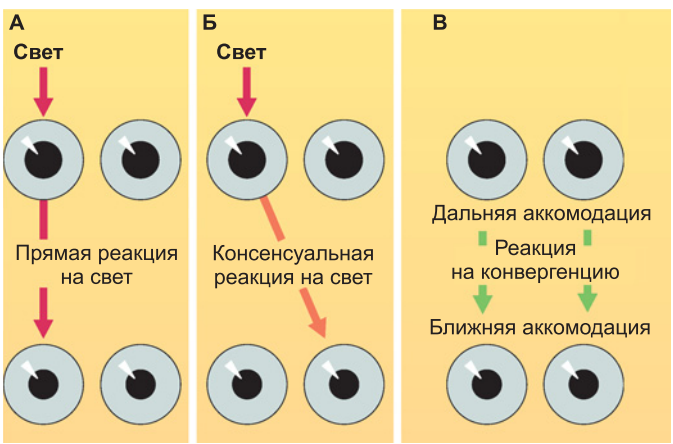



**Рис. 18.5. Зрачковый рефлекс. А–В.** Схема зрачкового рефлекса. *Красные стрелки* показывают реакцию на освещение глаза, *зеленые стрелки* — реакцию на ближнюю аккомодацию

**Зрачково-моторные мышцы.** Ширина зрачка определяется двумя системами гладкой мускулатуры в радужной оболочке. При сокращении кольцевой мышцы сфинктера зрачка последний сужается (миоз). Сокращение радиально расположенного расширителя зрачка приводит к расширению зрачка (мидриаз).

**Иннервация сфинктера зрачка.** Сфинктер зрачка является мышцей зрачкового рефлекса, чей афферентный путь от сетчатки к претектальной области в среднем мозге образован аксонами специальных тонических ганглиозных клеток. Претектальные нейроны проецируют с обеих сторон к мезэнцефалическим зрачково-моторным центрам ядер Эдингера–Вестфаля, которые представляют собой «вегетативную» часть глазодвигательного ядра. Парасимпатические преганглионарные волокна из ядра Эдингера–Вестфаля образуют начало эфферентного рефлекторного пути. Он переключается на постганглионарные волокна за глазом, в ресничном ганглии. Эти волокна образуют конечный отрезок пути парасимпатической иннервации сфинктера зрачка.

**Иннервация дилататора зрачка.** Мышца, расширяющая зрачок, иннервируется постганглионарными симпатическими нервными волокнами из верхнего шейного ганглия, которые тянутся вдоль внутренней сонной артерии и глазничной артерии и достигают глаза через ресничные нервы. Возбуждение этих симпатических нейронов определяется гипоталамусом и стволом мозга через реснично-спинальный центр спинного мозга (8 — шейный и 1.2 — грудной отделы). Уровень их активности зависит от общего вегетативого тонуса (разд. 20.1) и определяет ширину зрачка. У возбужденных людей широкие зрачки, а из-за множественной иннервации мышцы, поднимающей верхнее веко, и гладкой тарзальной мышцы в верхнем веке, также расширена глазная щель. Из-за такой организации иннервации при симпатической блокаде в верхнем шейном ганглии (синдром Горнера) зрачок и глазная щель сужены (миоз, птоз). Несмотря на исходно небольшую ширину зрачка световая реакция при синдроме Горнера сохраняется.

**Расширение зрачков для обследования глаза.** Если в конъюнктивальный мешок капнуть атропин, то путем диффузии он достигает радужки и ресничного тела, блокирует передачу сигнала в мускариновых парасимпатических синапсах и при ненарушенном возбуждении симпатическими волокнами происходит дальняя аккомодация с расширением зрачка. Парасимпатомиметик неостигмин, напротив, вызывает сужение зрачка вместе с ближней аккомодацией.

**Коротко**

**Рефлекторная установка регуляции остроты зрения и ширины зрачка**

Аккомодация (регуляция остроты зрения при рассматривании ближних и дальних объектов) осуществляется путем изменения формы хрусталика.
Для ближней аккомодации ресничная мышца сокращается под действием парасимпатических стимулов аналогично сфинктеру и диаметр образуемого ей кольца становится меньше. Это уменьшает силу растяжения волокон ресничного пояска, связывающего ресничную мышцу и край хрусталика. Из-за собственной эластичности хрусталика в первую очередь увеличивается кривизна передней поверхности хрусталика. В результате преломляющая сила хрусталика увеличивается и область резкого зрения смещается ближе к глазу.
Дальняя аккомодация осуществляется при торможении парасимпатической стимуляции и дополнительной симпатической стимуляции ресничной мышцы. Диаметр кольца ресничной мышцы становится больше, натяжение волокон ресничного пояска на краю хрусталика увеличивается, и кривизна поверхности хрусталика уменьшается. Это приводит к снижению преломляющей способности, и область резкого зрения располагается дальше. Ширина аккомодации (разница в диоптриях между ближней и дальней точками) зависит от возраста и при высокой эластичности хрусталика в молодости составляет, самое большее, 12–14 дптр. Эластичность хрусталика и ширина аккомодации уменьшаются в течение жизни. Старческое зрение (пресбиопия) встречается у людей с нормальным зрением, если ширина аккомодации — часто в возрасте 45–50 лет — падает ниже 3 дптр.
Ширина зрачка контролируется рефлекторно в зависимости от яркости падающего света. Световой рефлекс зрачка основывается на парасимпатической иннервации сфинктера зрачка и мускулатуры радужной оболочки. При увеличении интенсивности света парасимпатическая активность возрастает и зрачок сужается (миоз), при уменьшении яркости света парасимпатическая активность снижается и зрачок расширяется (мидриаз). Независимо от реакции на свет ширина зрачка регулируется с помощью симпатической иннервации мышц-дилататоров, расположенных радиально по отношению к зрачку.

## 18.4. Движения глаза

### *Рассматривание – моргание – наблюдение*

**!** Визуальное восприятие — результат взаимодействия сенсорной и моторной функций глаза и центральной нервной системы.

**Непрерывное восприятие.** С помощью движений глаз, головы и тела картинки видимого мира на сетчатке меняются каждые 0,2–0,6 с. Наш мозг формирует из непостоянных и различающихся изображений на сетчатке единое и постоянное восприятие видимых объектов и окружающего нас внешнего пространства. Несмотря на сдвиги изображений на сетчатке, направление в пространстве («координаты») воспринимается правильно, а предметы — неподвижными, потому что афферентные зрительные сигналы компенсируются в мозге «эфферентной копией» моторных команд и вестибулярными сигналами.

**Наблюдение.** Изменение взгляда направляет участок наиболее острого зрения сетчатки обоих глаз на интересующий нас в данный момент объект. Если он имеет достаточно большие размеры, то наш взгляд «ощупывает» объект с помощью мелких движений глаз (саккад). Для активных движений зрительного аппарата в языке есть обозначения: рассматривание — моргание — наблюдение. Только если мы погружены в мысли и окружающий мир нас не интересует, взгляд «устремляется» в неопределенность.

### *Координация движений глаз*

**!** Конъюгированные движения глаз, их сходящиеся и вращательные движения скоординированы так, что фиксированный объект одинаково отображается в центральной ямке сетчатки каждого глаза.

**Функция глазных мышц.** Человеческий глаз управляется шестью внешними глазными мышцами (верхними прямыми, нижними, боковыми, медиальными и верхними и нижними косыми), которые иннервируются тремя мозговыми нервами (глазодвигательным, блоковым и отводящим). Бинокулярная координация движений глаз действует так, что в центральной ямке каждого глаза изображение фиксированного предмета формируется одинаково. Для взаимодействия глаз при изменении точки фиксации или положения головы различают три разных программы:

- При **конъюгированных движениях** глаза движутся вместе в одном направлении. Поднятие взгляда — сопровождается поднятием век, опускание взгляда опусканием век, поскольку мышцы верхнего века вместе с верхними прямыми мышцами иннервируются глазодвигательным ядром.
- При **сходящихся движениях** оба глаза двигаются зеркально к саггитальной плоскости головы. Если взгляд перемещается от одной точки на большом расстоянии к другой точки вблизи, то оба глаза совершают **конвергирующие** движения. Дивергентное движение происходит при переводе взгляда от предмета вблизи на удаленную точку. Зрительные оси обоих глаз отдаляются друг от друга до тех пор, пока не будут

расположены параллельно друг к другу при взгляде вдаль.

- При изменении вергенции наблюдаются **зеркальные вращательные движения** глаз во фронтально-параллельной плоскости (**эксторсия** при конвергенции). Однонаправленные вращательные движения можно наблюдать, если испытуемый наклоняет голову в сторону. Вращательные движения во фронтально-параллельной плоскости, как правило, не превышают 15°.

Если точка в верхней половине глаза движется к задней части, мы говорим об эксторсии, если она движется по направлению к носу, то об инторсии.

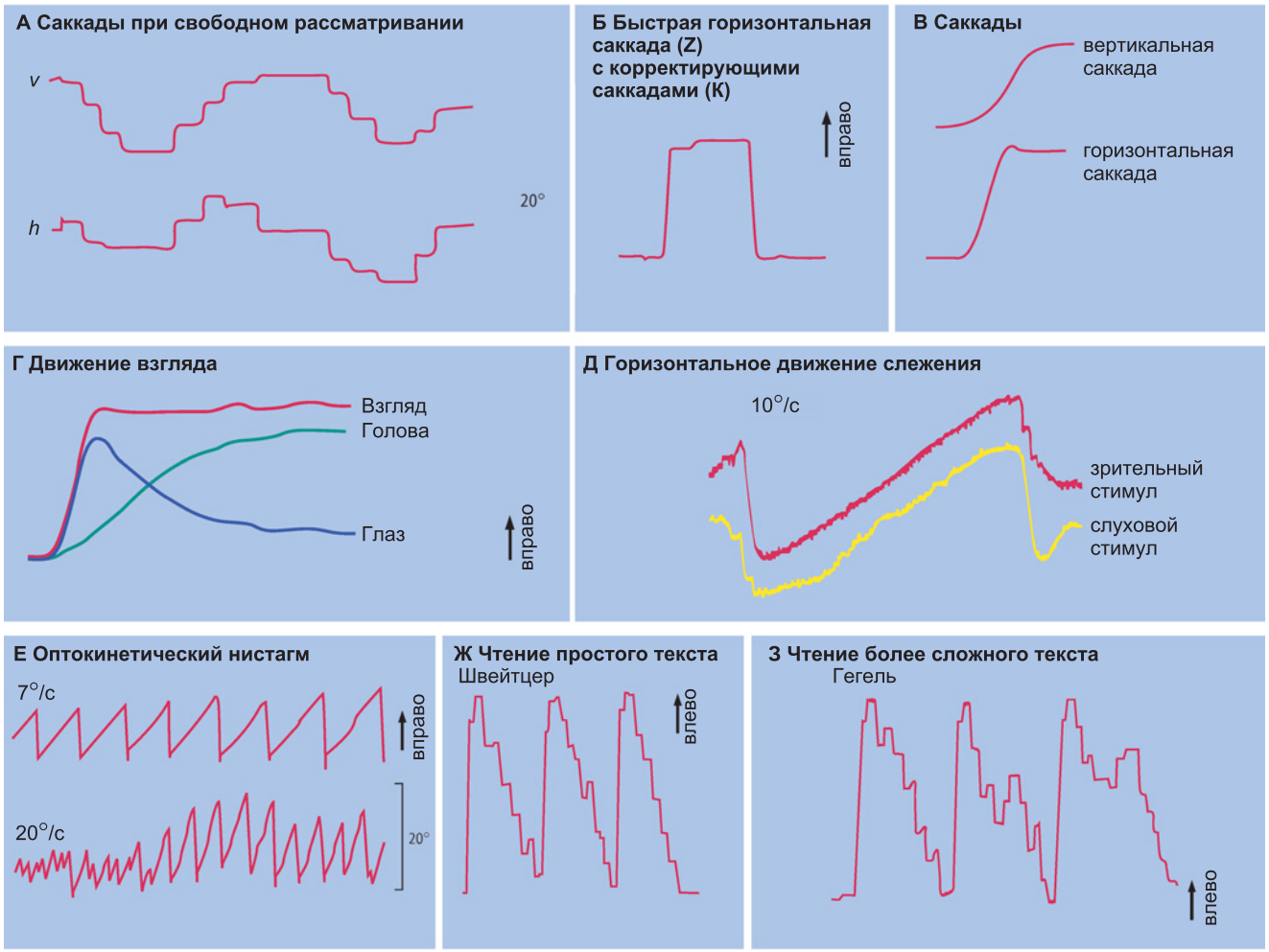



**Рис. 18.6. Электроокулографическая регистрация движений глаз человека. А.** Движения при свободном осматривании; $v$ — вертикальное положение глаза, $h$ — горизонтальное положение глаза. **Б.** Большая горизонтальная саккада (Z) с маленькими корректирующими саккадами (К). **В.** Горизонтальная и более медленная вертикальная саккады. **Г.** Движения глаз и головы у макаки-резус при рефлекторном горизонтальном движении взгляда в ответ на маленький световой стимул, внезапно появившийся справа в поле зрения. **Д.** Следящие движения глаз в ответ на горизонтально движущуюся в темноте световую точку диаметром 0,2 мм («зрительный стимул»). Ниже — вызванные звуком движения слежения глаз в ответ на равномерно движущийся маленький источник белого шума. **Е.** Горизонтальный оптокинетический нистагм, который был вызван движущимися со скоростью 7°/с и 20°/с полосами. В первой половине регистрации со скоростью 20°/с подопытный попытался зафиксировать как можно больше полос, что вызвало увеличение частоты нистагма. **Ж.** Горизонтальные движения глаз при чтении простого в языковом и содержательном смысле текста (Альберт Швейтцер «Из моего детства и юности»). **З.** Чтение простого в языковом отношении, однако, сложного по смыслу текста (Г. Ф. Гегель «Введение в философию»). При чтении сложного по смыслу текста часто возникают быстрые регрессионные движения справа налево. Число саккад на строку при чтении более сложного текста в целом больше, скорость чтения снижается по сравнению с более простым текстом. (По данным: Ghazarian и Grüsser, 1979, неопубликованное исследование.)

### Типы движения глаз

! Выделяют три разных типа движения глаз с различной временной динамикой: саккады, периоды фиксации и следящие движения глаз.

**Саккады.** При взгляде вокруг наши глаза в течение 10–80 мс двигаются очень быстро от одной точки фиксации к другой (**рис. 18.6**А–В). Амплитуда саккад может составлять несколько угловых минут (микросаккады), но может достигать и значений свыше 90°. Средняя угловая скорость глаз во время саккад увеличивается вместе с амплитудой саккад и при крупных саккадах (> 60°) достигает значений свыше 500°/с. Из-за высокой угловой скорости глаза стимуляция сетчатки во время саккады соответствует короткому стимулу, как при смыкании век. Смыкание век, как правило, коррелирует с саккадами во времени.

**Движения головы.** Если взгляд перемещается менее чем на 10° от основного положения глаз относительно головы (взгляд горизонтальный), то направление взгляда преимущественно изменяется с помощью движения глаз. При больших амплитудах изменения взгляда саккады всегда сопровождаются движениями головы, если они не подавляются активно. Нейронная активация глазных и шейных мышц часто начинается одновременно, однако из-за большой массы голова приходит в движении несколько позже и медленнее, чем глаза. Это приводит к тому, что при целенаправленном движении взгляда сначала выполняется саккадическое движение глазами к цели взгляда, а голова следует с небольшим опозданием, причем глаза одновременно двигаются обратно. Во время этой фазы движения головы взгляд остается неподвижным в пространстве (рис. 18.6Г). Обратное движение глаз во время движения головы управляется вестибулярными сигналами (вестибулоокулярный рефлекс) и сигналами от механорецепторов шейной мускулатуры.

**Периоды фиксации.** При свободном наблюдении среди саккад за час появляется примерно 10 000 периодов фиксации продолжительностью 0,2–0,6 с (рис. 18.6А). Во время периодов фиксации происходит прием сигнала на сетчатке, релевантный для восприятия гештальта.

**Следящие движения глаз.** Если движущийся предмет отслеживается глазами, то осуществляются следящие движения глаз (рис. 18.6Д). Угловая скорость следящих движений глаз приблизительно соответствует угловой скорости отслеживаемого объекта, если он движется не быстрее чем 100°/с. Тогда изображение движущегося предмета «остается» в области центральной ямки. При более высокой скорости отследить движущийся объект взглядом помогают коррекционные саккады и движения головы.

■■■ Следящие движения глаз также возникают, если неподвижный предмет фиксируется взглядом, а голова или все тело движется: зафиксируйте зрачок одного из ваших глаз на отражении в зеркале и медленно поверните голову вправо, влево или вниз: каждый глаз одинаково движется внутри глазницы и останавливается в пространстве.

Следящие движения глаз могут быть вызваны в темноте слуховыми или тактильными стимулами (рис. 18.6Д). Как и слуховые и тактильные саккады, они менее точны и смешиваются с саккадами из-за отсутствия обратной зрительной связи.

### Оптокинетический нистагм

! Оптокинетический нистагм представляет собой периодическое чередование медленных следящих движений глаз и саккад.

**«Железнодорожный» нистагм.** Оптокинетический нистагм (ОКН) возникает, например, если наблюдать из окна движущегося вагона поезда окружающий мир. Оба глаза в этом случае совершают конъюгированные следящие движения в направлении, противоположном движению. Угловая скорость движений глаз во время медленной фазы нистагма зависит от скорости поезда и расстояния до неподвижного объекта. Медленные фазы нистагма прерываются саккадами. Направление быстрых фаз нистагма определяет его направление.

■■■ **Клиническая проверка.** При клиническом обследовании (рис. 18.6Д) ОКН обычно вызывают с помощью движущегося предмета (например, вращающегося полосатого цилиндра, помещенного перед испытуемым). Вариабельными параметрами при измерении ОКН являются угловая скорость, ширина полос на цилиндре и направление их движения. Угловая скорость медленной фазы ОКН выше, когда испытуемый внимательно следит за полосками (активный нистагм), чем когда он пассивно смотрит на полосатый предмет (пассивный нистагм). Если во время обследования ОКН экспериментальное помещение внезапно затемняется, то возникает оптокинетический постнистагм (ОКПН), в формировании которого значительное участие принимают вестибулярные ядра ствола мозга (разд. 17.3).
Путем количественного исследования ОКН и ОКПН можно обнаружить изменения моторики взгляда при нарушениях в стволе мозга, повреждениях мозжечка, теменной доли коры мозга и вестибулярной системы.

### Определение визуальных объектов

! При рассматривании сложного визуального раздражителя движения глаз определяют раздражитель и интерес наблюдателя.

**Движения глаз при рассматривании.** При свободном обозрении в визуально хорошо структурированном пространстве происходят саккадические движения глаз во всех направлениях. На **рис. 18.7** показана двумерная запись положе-

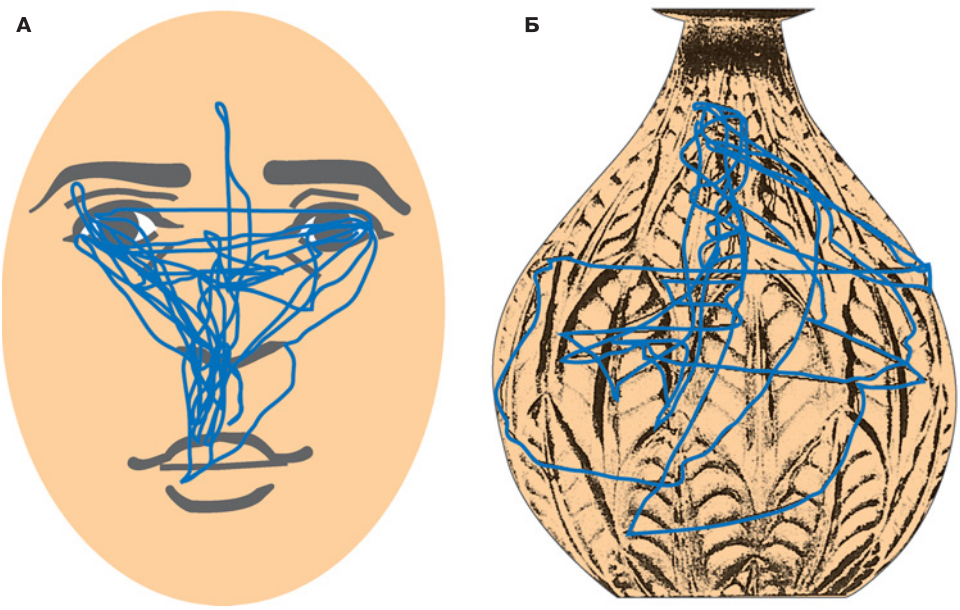



**Рис. 18.7. А, Б. Зрительное «ощупывание» изображений.** При рассматривании изображения лица в течение нескольких минут (**А**) движения глаз были зарегистрированы в двумерном виде (**Б**). (По данным: Ghazarian и Grüsser, 1967.)

ния глаз испытуемого при кратковременном рассматривании изображений лица и вазы во время тестирования памяти. Предпочтительными точками фиксации являются контуры, прерывание контуров и перекрытие контуров рассматриваемых объектов. Кроме того, интерес к рассматриваемому объекту и его значению определяет тип фиксации. Если вы смотрите на лицо, то взгляд фиксируется чаще на глазах и губах, чем на остальных частях. Как правило, правую половину лица наблюдаемого рассматривают примерно на 30% дольше, чем левую.

**Движения глаз при чтении.** Особенно часто встречаемая форма движения глаз осуществляется при чтении: точка фиксации при чтении текста слева направо сдвигается быстрыми саккадами слева направо над строчкой. Между саккадами находятся периоды фиксации продолжительностью 0,2–0,6 с (рис. 18.6Ж и З). Если точка фиксации при чтении достигает конца строки, взгляд саккадическим движением перемещается вправо к началу следующей строки. Амплитуда и частота саккад при чтении зависят от формальной структуры текста (размер, структура, крупный или мелкий шрифт). Однако они также определяются пониманием текста.

Если текст написан нечетко или сложен для понимания, часто возникают регрессионные саккады (рис. 18.6З). Это саккады, противоположные нормальному направлению чтения. Возникновение многочисленных регрессионных саккад характерно для движения глаз ребенка, учащегося читать. У детей с нарушениями навыков чтения и письма (дислексия, легастения) часто наблюдаются регрессионные саккады.

## *Нейронный контроль движения глаз*

! В мезэнцефальной и мостовой ретикулярной формации находятся центры контроля вертикальных, горизонтальных и вращательных движений глаз.

**Конвергенция сигналов в моторных центрах взора.** Для обеспечения точной координации движения обоих глаз, с одной стороны, нервные клетки ядер глазных мышц связаны между собой аксонами интернейронов, с другой стороны, активность мотонейронов в ядрах глазных мышц контролируется нейронами стволовых центров взора. Состояние возбуждения нервных клеток центров взора определяют различные корковые и подкорковые области мозга: верхнее двухолмие, экстрастриарные зрительные зоны коры, ассоциативные теменные зоны (особенно зона 7), лобная зрительная область (разд. 18.11) и все те зоны коры больших полушарий, которые преимущественно отвечают за восприятие движения (область MT, MST, FST; разд. 18.11).

Вестибулярные ядра ствола мозга, клочок и околоклочок мозжечка, а также слуховые области мозга имеют связи со стволовыми центрами взора (разд. 18.8). От стволовых центров взора идут аксоны не только к ядрам глазных мышц, но и к мотонейронам спинного мозга. Эти связи необходимы для координации движений глаз, головы и тела при визуальном исследовании внешнего пространства или при слежении взглядом за движущимся объектом.

**Центры взора для саккад и следящих движений.** Управление горизонтальными саккадами

прежде всего осуществляется парамедианной ретикулярной формацией моста (ПРФМ), в управление вертикальными саккадами дополнительно включена ростральная мезэнцефальная ретикулярная формация (МРФ), которая вместе с интерстициальным ядром Кахаля участвует в контроле торсионных саккад (инторсия, экторсия). Центры взора связаны между собой аксонами, которые управляют движением взгляда в направлениях, расположенных между тремя названными основными направлениями. Вергентные движения глаз прежде всего управляются претектальными областями ствола мозга. Медленные следящие движения контролируются височно-теменной ассоциативной корой (области MT, MST) через мостовые ядра и мозжечком через вестибулярные ядра.

**Положение двигательных центров взора в стволе мозга.** На рис. 18.8 схематично показаны нейронные структуры ствола мозга, необходимые для управления моторикой взгляда. Физическое повреждение двигательных центров взора, ядер глазных мышц или их соединений приводит к тому, что в зависимости от места повреждения ствола мозга возникают параличи глазных мышц, паралич взора или оба явления вместе.

### Коротко

**Движения глаз**

Глазами управляют шесть внешних глазных мышц. Движения глаз необходимы для того, чтобы визуально охватывать объекты, фиксировать их и следить за ними. При конъюгированных движениях глаз (следящие движения, саккады, вращение) оба глаза двигаются в одном направлении. Саккады (скачкообразные движения глаз амплитудой от долей градуса угла зрения до 90° и скоростью до 500°/с) возникают спонтанно примерно 3 раза в секунду. Они нужны для визуального сканирования деталей объекта и рефлекторного обнаружения вновь возникающих раздражителей в поле зрения.

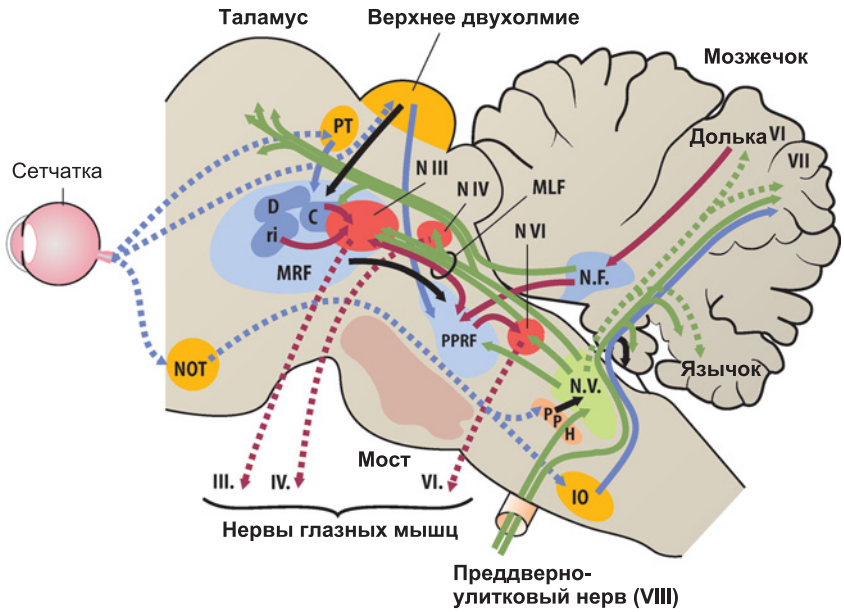



**Рис. 18.8. Схема центров моторики взора в стволе мозга и ядер глазных мышц вместе с их важнейшими нейронными связями.** Специфичные к движению ганглиозные клетки сетчатки посылают аксоны в ядро зрительного тракта (NOT), клетки которого, с одной стороны, посылают аксоны к нижней оливе (IO, от лазающих волокон в мозжечок), с другой стороны — в предподъязычное ядро (*nucleus praepositus hypoglossi*, PPH) и к вестибулярным ядрам (N. V.). Последние преимущественно через аксоны медиального продольного пучка (*fasciculus longitudinalis medialis*, MLF) напрямую связаны с ядрами глазных мышц (N III, N IV, N VI), с мезэнцефальными центрами взора (MRF, контроль вертикальных и вращательных движений) и предмостовой частью ретикулярной формацией (PPRF, контроль горизонтальных движений). Нейроны центров взора координируют активность мотонейронов в ядрах глазных мышц для различных двигательных программ управления взглядом. Центры взора принимают сигналы сетчатки через претектальную область (PT, управление вергентными движениями) и верхнее двухолмие (управление вертикальными и горизонтальными саккадами). MRF и PPRF объединяют сигналы (через не обозначенные здесь связи) из зрительных областей коры и фронтального глазодвигательного поля, а также из ядер мозжечка (например, N. F. ядро шатра). Ростральное интерстициальное ядро (ri) MRF контролирует вращательные движения взгляда

Между саккадами есть периоды фиксации продолжительностью 0,2–0,6 с. Медленные следящие движения позволяют сохранять подвижные объекты в поле зрения в области центральной ямки (максимальная скорость для больших объектов достигает 100°/с). При наклоне головы возникают конъюгированные вращательные движения. Неконъюгированные зеркальные вращательные движения и горизонтальные вергентные движения возникают при смене точек фиксации, находящихся на различных расстояниях от глаз. При чтении периоды фиксации и саккады следуют друг за другом. Движущийся перед глазами объект (или пейзаж, который движется мимо нас при езде) мы рассматриваем с периодическим чередованием следящих движений и саккад. Направление этого оптокинетического нистагма определяется саккадами.

Нейронный контроль саккад и следящих движений обеспечивают различные системы. Горизонтальные саккады генерируются в парамедианной ретикулярной формации моста (PRF), вертикальные саккады — в ростральной мезэнцефальной ретикулярной формации (MRF). Следящие движения контролируются специфичными для движений областями коры MT и MST, мозжечком, мостовыми и вестибулярными ядрами. Генераторы саккад и вестибулярные ядра иннервируют глазные мышцы, которые обеспечивают планируемое направление движений.

## 18.5. Сетчатка: строение, прием сигнала и его обработка

### *Задняя стенка глаза (глазное дно)*

**!** С помощью офтальмоскопа можно увидеть сетчатку и сосуды сетчатки в глазном дне.

**Методы исследования глазного дна.** Если животное смотрит из темноты на свет фар машины, то водитель видит «отблеск» глаз животного, потому что свет фар отражается задней стенкой глаза. На **рис. 18.9**А в упрощенном виде представлен ход лучей при офтальмоскопии в вертикальном изображении (прямая офтальмоскопия). Исследователь непосредственно с помощью глазного зеркала создает дальнюю аккомодацию в глазу пациента и видит относительно небольшое четкое изображение участка глазного дна, увеличенного в 16 раз, в вертикальном изображении. При непрямой офтальмоскопии увеличительное стекло (+15 дптр) помещают перед глазом пациента; таким образом возникает увеличенное примерно в 4 раза и перевернутое изображение большей части глазного дна (рис. 18.9Б). На фотографии (рис. 18.9В) показано глазное дно с бледно-желтым соском зрительного нерва (ближе к носу), сосудами сетчатки и желтым пятном (более пигментированная зона) в свободной от сосудов области, в центре которой находится зона наиболее острого зрения — центральная ямка.

**Клиническое значение исследования глазного дна.** Исследование глазного дна важно не только для диагностики офтальмологических заболеваний (например, отслоения сетчатки, нарушения пигментного эпителия, опухолей сетчатки), но и для невролога (например, исследование застойного соска зрительного нерва при повышенном внутричерепном давлении) и терапевта. Поскольку центральная артерия сетчатки и ее основные ветви являются артериолами, то изменения в этом участке сосудистой системы могут быть обнаружены непосредственно при офтальмоскопии (важно, например, при сахарном диабете или гипертонических заболеваниях).

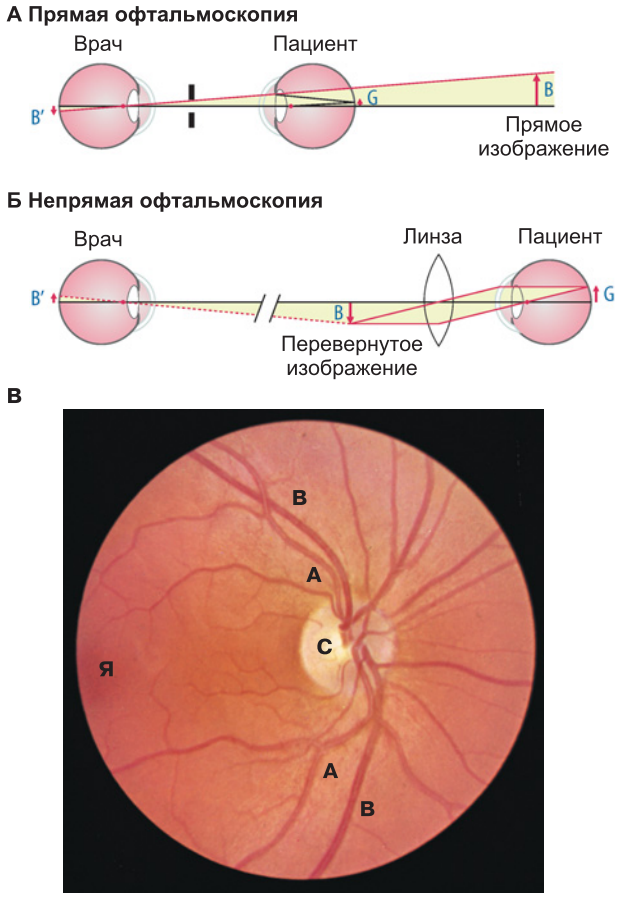



**Рис. 18.9. Прямая и непрямая фундоскопия для обследования глазного дна. А.** Упрощенная схема хода лучей при прямом отображении глаза в неперевернутую картинку; G — предмет; B' — картинка в глазу наблюдателя; B — неперевернутая виртуальная картинка. **Б.** Непрямая офтальмоскопия. Линза находится на расстоянии около 50 см от глаза врача; B — перевернутая реальная картинка. **В.** Глазное дно правого глаза в прямом отображении (фотография дна; участок намного больше, чем при отображении неперевернутого изображения глаза); А — ветви центральной артерии сетчатки; В — ветви центральной вены сетчатки; С — сосочек зрительного нерва; Я — центральная ямка. (А, Б — по данным Eysel в работе Schmidt и Schaible, 2000, В — по данным Grehn, 1998.)

**Кровоснабжение сетчатки.** Ретинальные артерии, которые отходят от центральной артерии сетчатки и проходят в области соска зрительного нерва, снабжают внутренние две трети сетчатки (от ганглиозных клеток до внешнего плексиформного слоя). Внешняя треть (от пигментного эпителия и фоторецепторов до внешнего плексиформного слоя) (см. 18.3) обеспечивается диффузионным путем из венозного сплетения хориоидеи (сосудистой оболочки).

### 18.3. *Нарушение функции сетчатки при нарушениях кровообращения*

Различные области снабжения центральной артерии и хориоидеи обусловливают различные нарушения работы сетчатки при окклюзии центральных артерий или отслоении сетчатки. В обоих случаях в определенных пострадавших областях возникает острая слепота.

- При окклюзии центральных артерий из-за эмболии или тромба прекращается кровоснабжение внутренних клеточных слоев, и если в течение 1–2 ч не происходит реперфузия, например в результате тромболиза или мер по восстановлению кровоснабжения, эти слои необратимо дегенерируют и возникают дефекты поля зрения при сохранении интактного слоя фоторецепторов.
- При отслоении сетчатка отделяется от расположенного под ней слоя пигментного эпителия, тем самым нарушая кровоснабжение слоя рецепторов хориоидеи. Временной фактор здесь тоже важен, но терапевтическое окно больше, чем при окклюзии центральных артерий. Благодаря прикрепляемой снаружи пломбе в склере образуется углубление, и сетчатка вновь возвращается на место; искусственный рубец в большинстве случаев создается холодом для стабилизации соединения. Если эта конструкция выходит из строя в течение нескольких дней, то дегенерация направленного наружу от хориоидеи слоя рецепторов становится необратимой, а определенные части поля зрения остаются слепыми, хотя внутренние слои сетчатки продолжают снабжаться центральной артерией.

## *Компоненты и слои сетчатки*

**!** Сетчатка представляет собой многослойную сеть; она содержит два различных класса фоторецепторов, позволяющих видеть при свете солнца и луны.

**Строение сетчатки.** В ходе эмбрионального развития сетчатка формируется из выпячивания среднего мозга; она тоже является частью мозга, поэтому неудивительно, что представлена сложной нейронной сетью, важнейшие компоненты которой схематично даны на **рис. 18.10**. Начиная с хориоидеи, если двигаться снаружи внутрь, можно увидеть пигментный эпителий и фоторецепторы (колбочки и палочки), горизонтальные клетки, биполярные клетки, амакриновые клетки и ганглиозные клетки. Аксоны ганглиозных клеток образуют зрительный нерв. Глиальные клетки сетчатки (клетки Мюллера) распространены в качестве опорных и транс-

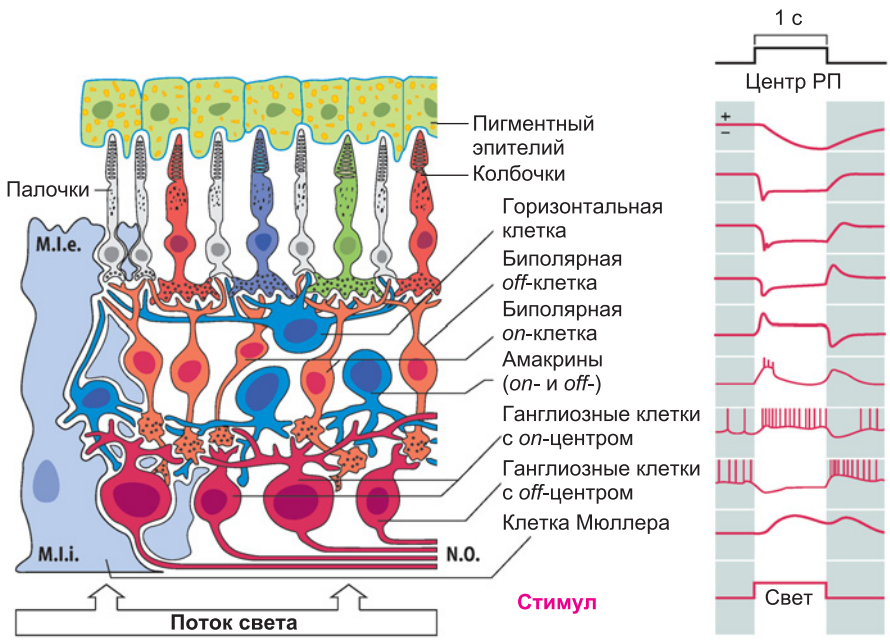



**Рис. 18.10. Строение сетчатки приматов и схема реакции отдельных нейронов сетчатки на световой стимул.** M. l. e. — внешняя пограничная мембрана; M. l. i. — внутренняя пограничная мембрана

портных клеток во всех слоях сетчатки, которая в среднем имеет толщину около 200 мкм. Свет, падающий через зрачок, попадает на внешнюю сторону сетчатки, где расположены фоторецепторы.

**Палочки и колбочки.** Адаптация к условиям освещения окружающей среды происходит с помощью двух типов рецепторов сетчатки с различными абсолютными порогами (теория двойственности):

- Палочки сетчатки обеспечивают зрение при звездном свете (скотопическое зрение). При этом можно видеть различия в яркости, но не различать цвета.
- Колбочки отвечают за зрение днем (фотопическое зрение). Эти рецепторы позволяют различать цвета и светотеневые контрасты предметов.
- Зрение в сумерках, в переходной фазе между скотопическим и фотопическим зрением, называется мезопическим зрением и сопровождается ограниченным восприятием цвета.

**Спектральная чувствительность днем и ночью.** Спектральная чувствительность человеческого глаза имеет максимум около 500 нм для скотопического зрения, а при фотопическом зрении — приблизительно 555 нм (рис. 18.1). Процентное соотношение палочек и колбочек в сетчатке различных млекопитающих зависит, помимо всего прочего, от того, активны они преимущественно днем или ночью.

**Число и распределение фоторецепторов.** Рецепторный слой человеческого глаза включает около 120 млн палочек и 6 млн колбочек (рис. 18.10). Плотность рецепторов (число рецепторов на единицу поверхности) максимальна для колбочек в центре ямки, для палочек — в расположенной рядом парафовеальной области. В центральной ямке нет палочек, поэтому она специализируется на зрении при дневном свете. Колбочки ямки образуют регулярную мозаичную структуру. В центре ямки диаметр внешних частей колбочек составляет примерно 2 мкм, что соответствует углу зрения, равному примерно 0,4 угловых минут.

### *Трансдукция сигнала в сетчатке*

**!** Процесс зрительной трансдукции инициируется поглощением света молекулами зрительных пигментов.

**Зрительные пигменты.** Внешний сегмент фоторецепторной клетки состоит примерно из 1000 мембранных дисков (палочки) или складок (колбочки) и связан тонким тяжом с остальной частью клеточного тела (**рис. 18.11**А). Молекулы зрительных пигментов регулярно расположены в липидном бислое клеточной мембраны внешних сегментов (рис. 18.11Б). Зрительный пигмент палочек называется родопсином («зрительный пурпур») и имеет красный цвет, потому что особенно хорошо поглощает зеленый и голубой цвета. Это можно определить, построив спектральную кривую поглощения. У родопсина два максимума поглощения: в видимой области спектра около 500 нм и в ультрафиолетовой области примерно 350 нм. Родопсин состоит из гликопротеина (опсина) и хромофорной группы, 11-цис-ретиналя (альдегида витамина $A_1$).

Три типа колбочек имеют другие зрительные пигменты, в которых 11-цис-ретиналь конъюгирован с тремя различными гликопротеинами («йодопсины» или «опсины колбочек»), благодаря чему колбочки имеют максимумы поглощения в коротковолновой (420 нм), средневолновой (535 нм) и длинноволновой областях спектра (565 нм) (разд. 18.10, рис. 18.26Б). Средневолновые и длинноволновые пигменты колбочек, как и палочки, имеют второй максимум поглощения в ультрафиолетовой области.

**Распад зрительных пигментов после поглощения света.** Процесс зрительной трансдукции начинается с поглощения фотона в π-электронной области сопряженных двойных связей ретиналя в молекуле зрительного пигмента (рис. 18.11В). Таким образом молекула переходит на более высокий энергетический уровень и начинает колебаться сильнее, что с вероятностью около 0,5–0,65 приводит к стереоизомеризации 11-цис-ретиналя в полный трансретиналь («квантовый выход»). Запускается сложный молекулярно-биологический каскад, который приводит к закрыванию натриевых каналов в мембране внешних сегментов рецепторов (**рис. 18.12**).

### *Рецепторный потенциал сетчатки*

**!** Световая реакция фоторецепторов позвоночных животных является гиперполяризующим рецепторным потенциалом.

**Мембранный потенциал покоя и реакция на стимул.** В темноте натриевая и кальциевая проводимости мембраны $g_{Na}$ и $g_{Ca}$ весьма высоки (темновой ток; рис. 18.11А), и потенциал покоя мембраны фоторецепторов составляет всего –30 мВ. Темновой ток обеспечивается на 85% ионами натрия и на 15% ионами кальция. Поскольку освещение фоторецептора приводит к уменьшению $g_{Na}$ и $g_{Ca}$, а затемнение, напротив, приводит к их увеличению, то при освещении фоторецепторов происходит гиперполяризация мембранного потенциала, а при затемнении — его деполяризация (**рис. 18.13**А и Б). Этот тип реакции фоторецепторов отличается от обычного поведения рецепторов других сенсорных систем, которые деполяризируются при адекватной стимуляции (разд. 13.3).

**Влияние интенсивности стимула.** Амплитуда фоторецепторного потенциала увеличивается с интенсивностью световых стимулов (рис. 18.13Б и В).

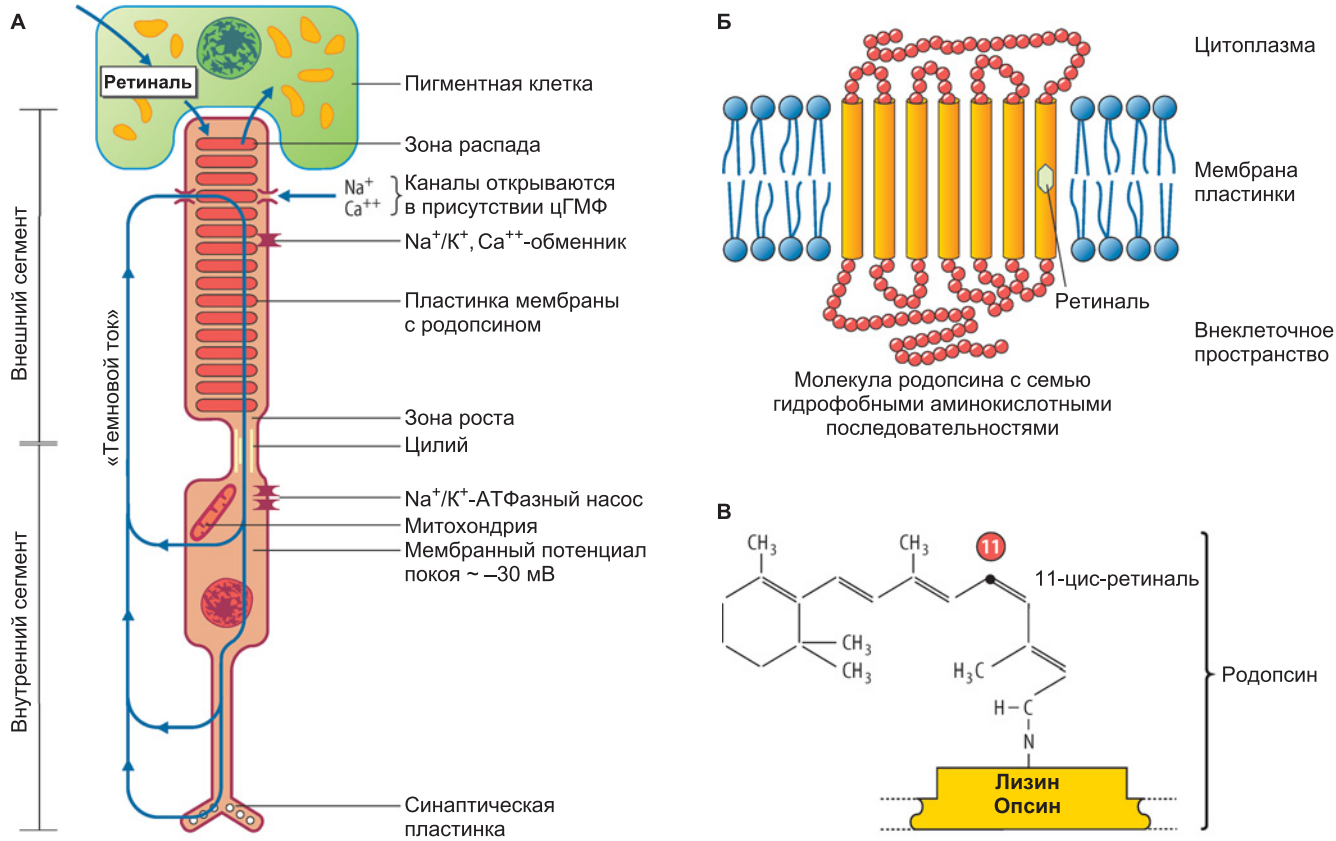



**Рис. 18.11. Функциональная анатомия палочки, а также структура и функция зрительного пигмента. А.** Схема строения палочки сетчатки и клетки пигментного эпителия. С наружной стороны распадаются внешние сегменты фоторецепторов, и продукты деградации поглощаются пигментной клеткой. Синаптические везикулы в ножке рецептора содержат глутамат в качестве медиатора. **Б.** Схема молекулы родопсина, который закреплен в липидном бислое мембраны пластинки с помощью семи гидрофобных аминокислотных последовательностей. **В.** 11-цис-ретиналь через остаток лизина связан с белковой частью родопсина. После поглощения фотона происходит фотоизомеризация 11-го атома углерода (*красный*)

Рецепторный потенциал палочек имеет более медленный временной ход, чем рецепторный потенциал колбочек (рис. 18.13А). Спектральная чувствительность рецепторных потенциалов колбочек и палочек трех различных типов приблизительно соответствует результатам микроспектрофотометрии (разд. 18.10, рис. 18.26Б).

Между интенсивностью стимула $I_s$ (количество фотонов, попадающих в единицу времени на единицу поверхности сетчатки) и амплитудой рецепторного потенциала A существует следующее соотношение (рис. 18.13Б и В):

$$A = aI_s/(1 + kI_s) \text{ [мВ]}. \quad (3)$$

Это гиперболическое уравнение Геринга при логарифмическом наложении яркости света $I_s$ дает на графике S-образную линию, которая может быть аппроксимирована с помощью логарифмической функции для среднего диапазона интенсивности (закон Вебера–Фехнера; разд. 13.7):

$$A = K^* \cdot \log I_s/I_0 \text{ [мВ]}, \quad (4)$$

где $I_0$ — интенсивность порогового стимула, зависящая от состояния адаптации. Постоянные $a$, $k$ и $K^*$ в уравнениях (3) и (4) зависят от длины волн света в соответствии со спектральной чувствительностью рецепторов (рис. 18.26Б).

**Медиатор.** Медиатором фоторецепторов служит L-глутамат. В темноте, когда мембрана клеток деполяризована, медиатор непрерывно высвобождается в синапсах фоторецепторов; при освещении из-за гиперполяризации мембраны его выброс снижается.

### *Рецептивные поля сетчатки*

> **!** Синаптическая конвергенция сигналов в сетчатке определяет протяженность и функцию рецептивных полей нейронов сетчатки.

**Определение.** Рецептивным полем (РП) зрительного нейрона называется та область зрительного поля или сетчатки, адекватная стимуляция которой приводит к изменению активности нейрона. В сетчатке РП обычно организованы концентрически: центр РП окружен кольцевой периферией РП (**рис. 18.14**). Пространственная протяженность РП увеличивается в пределах класса клеток в направлении от ямки к периферии сетчатки. РП является проявлением конвергенции и дивергенции сигналов нервных клеток ретинальной нейронной сети

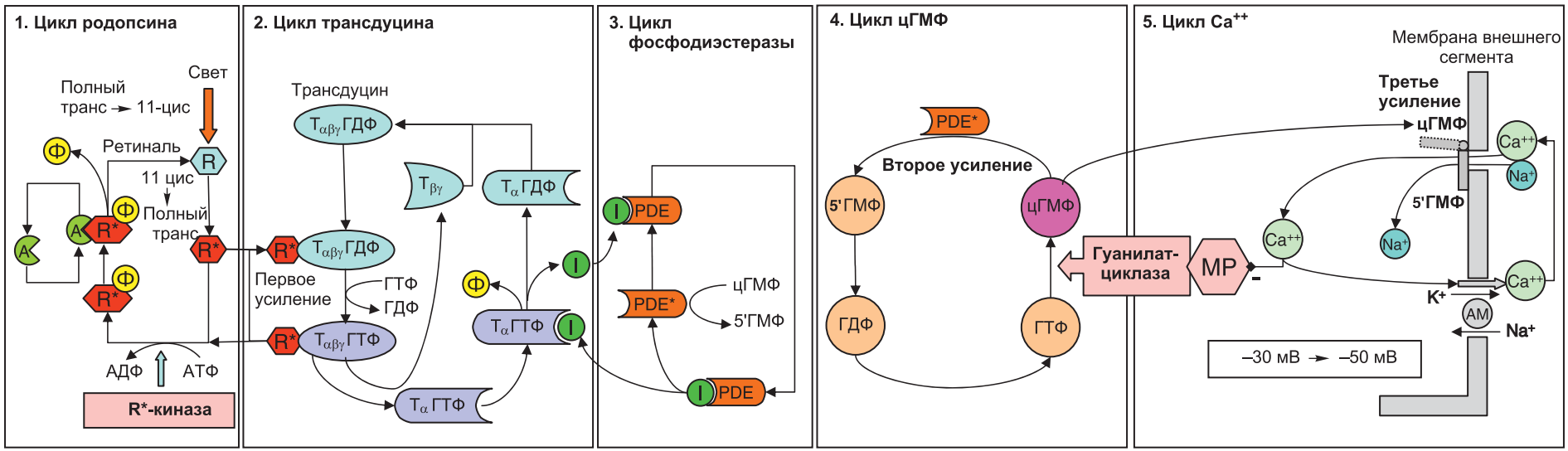



**Рис. 18.12. Фототрансдукция.** В ходе зрительной фототрансдукции три этапа трансдукции приводят к многотысячному усилению сигнала и в нем принимают участие пять биохимических циклов: **(1)** Цикл родопсина. После поглощения кванта света родопсин (R) изомеризуется и через несколько промежуточных стадий возникает метародопсин II (R*). Он активирует следующий цикл, а сам деактивируется фосфорилированием (P) под действием R*-киназы и последующего связывания с ферментом аррестином (A). Ретиналь дефосфорилируется, из 11-транс-ретиналя превращается обратно в 11-цис-форму и может быть снова использован для первого этапа процесса трансдукции. **(2)** Цикл трансдуцина и **(3)** PDE-цикл. R* (метародопсин II) служит входным сигналом для очень быстро протекающего цикла трансдуцина. Комплекс G-белка и ГДФ ($T_{\alpha\beta\gamma}$ГДФ, трансдуцин) активируется с помощью R* и распадается при фосфорилировании (ГДФ → ГТФ) до комплекса $T_\alpha$*ГТФ. Примерно 400 комплексов $T_\alpha$*ГТФ образуются за секунду под действием одной молекулы R* за счет быстрого прохождения цикла (первый этап усиления). $T_\alpha$*ГТФ комплекс активирует фосфодиэстеразу (PDE) путем связывания одной из ее ингибирующих субъединиц (I). Активированная PDE* запускает циклы цГМФ и $Ca^{2+}$ и гидролизует цГМФ до тех пор, пока не будет повторно инактивирована свободной ингибирующей субъединицей. **(4)** цГМФ-цикл. Активированная PDE* за секунду гидролизует до 2000 молекул цГМФ до 5-ГМФ (второй этап усиления). Поскольку внутриклеточный цГМФ поддерживает $Na^+$-каналы открытыми, снижение концентрации цГМФ приводит к закрыванию $Na^+/Ca^{2+}$-каналов. Происходит третье усиление сигнала, поскольку благодаря кооперативности молекула цГМФ может поддерживать в открытом состоянии 2–3 канала (коэффициент Хиля 2–3). Происходит индуцированная светом гиперполяризация (отрицательный рецепторный потенциал фоторецепторов) и снижение высвобождения везикул с глутаматом в ножке рецептора (рис. 18.11А). Из-за быстрой смены отдельных стадий фактор усиления всего каскада при единичной реакции на свет составляет 5000–10 000, что намного меньше, чем результат простого умножения активаций за секунду. **(5)** Цикл $Ca^{2+}$. Внутриклеточная концентрация кальция ингибирует активирующий медиаторный белок (MP) гуанилатциклазы, которая осуществляет превращение ГТФ в цГМФ. Концентрация ионов $Ca^{2+}$ регулируется ионными обменниками (AM, $Na^+/Ca^{2+}$, $K^+$) во внешнем сегменте и снижается после закрывания канала. После снижения внутриклеточной концентрации кальция происходит активация гуанилатциклазы, продукция цГМФ, открывание канала и последующее возвращение в состояние покоя. Ионы натрия, участвующие вместе с ионами кальция в темновом токе, перекачиваются из внутриклеточного во внеклеточное пространство $Na^+/K^+$-АТФазой во внутреннем сегменте (рис. 18.11А). (По данным: Lamb и Pugh, 2006, Burns и Archavsky 2005, Müller и Kaupp 1998.)

(рис. 18.10). В сетчатке различают «прямой» поток сигнала (фоторецепторы — биполярные клетки — ганглиозные клетки) и «латеральный» поток сигнала через интернейроны (горизонтальные и амакриновые клетки) к биполярным и ганглиозным клеткам.

**Биполярные клетки.** Существует три типа биполярных клеток: *on*-, *off*-колбочковые, а также палочковые биполярные клетки.

- В случае ***on*-колбочковых** биполярных клеток при освещении колбочек в центре РП мембранный потенциал сдвигается в сторону **деполяризации**. Первичная гиперполяризация колбочек обращается вспять при прямой связи с *on*-клетками через тормозный синапс с метаботропными рецепторами глутамата. При освещении периферии РП происходит **гиперполяризация** *on*-биполярных клеток (в основе лежит латеральное торможение соседних фоторецепторов горизонтальными клетками, см. ниже).
- РП ***off*-колбочковых** биполярных клеток организованы функционально зеркально: при освещении центра РП происходит **гиперполяризация** (возбуждающий синапс с ионотропными рецепторами глутамата передает гиперполяризацию колбочек на биполярные клетки). **Деполяризация** при освещении периферии РП также основана на латеральном торможении через горизонтальные клетки.
- **Палочковые биполярные** клетки функционируют так же, как *on*-колбочковые биполярные клетки.

**Горизонтальные клетки.** Горизонтальные клетки передают сигналы между соседними фоторецепторами и определяют антагонистический ответ при раздражении периферии РП за счет латерального торможения. Горизонтальные клетки имеют обширные РП и гиперполяризуются при освещении фоторецепторов во всем РП. Тормозные синапсы вызывают деполяризацию во внутренних сегментах соседних фоторецепторов.

**Амакриновые клетки.** Амакрины, как и горизонтальные клетки, являются интернейронами (рис. 18.10). Особое значение имеют амакрины палочек (AII), которые при скотопическом зрении распространяют сигнал палочковых биполяров на *on*- и *off*-биполярные колбочки и дофаминергические амакрины, отвечающие за переключение зрения с колбочкового на палочковое (см. ниже).

**Ганглиозные клетки.** Как и в случае с биполярными клетками, среди ганглиозных клеток сетчатки выделяют клетки с *on*- и *off*-центром.

- Ганглиозные клетки с on-центром реагируют на освещение центра РП активацией, на затемнение — торможением. Их реакция на стиму-

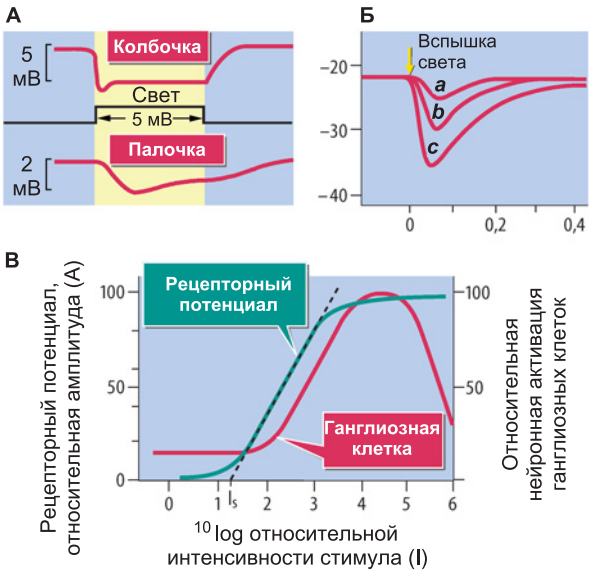



**Рис. 18.13. Нейрофизиология рецепторных потенциалов сетчатки. А.** Внутриклеточная регистрация рецепторных потенциалов колбочки и палочки сетчатки позвоночных животных. **Б.** Рецепторный потенциал колбочки сетчатки черепахи при вспышках света (длительностью 10 мс) возрастающей интенсивности. Относительная интенсивность стимула $a = 1$, $b = 4$, $c = 16$. **В.** Функция интенсивности рецепторного потенциала отдельной колбочки в сетчатке черепахи. Амплитуда (А, ось ординат) следует из уравн. (3). Схематичное изображение функции интенсивности активации ганглиозной клетки сетчатки с *on*-центром

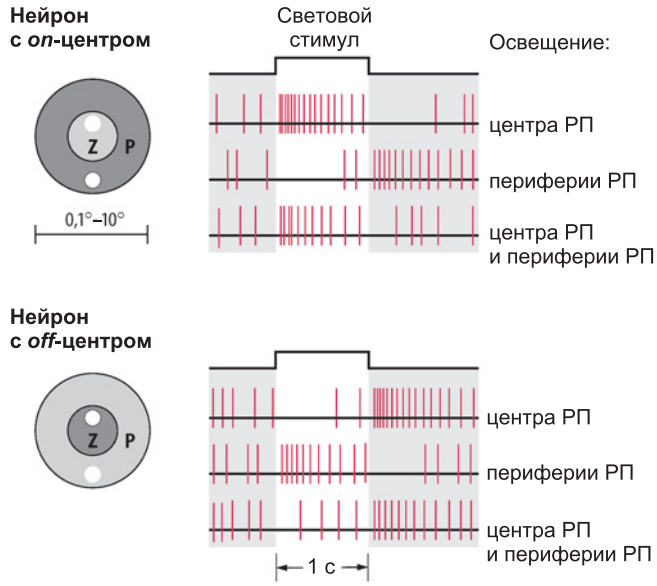



**Рис. 18.14. Функциональная организация рецептивных полей ганглиозных клеток в сетчатке млекопитающих.** Для изучения рецептивных полей световые пятна (белые) проецировались либо в центр РП, либо на периферию РП (Р). Световой стимул противоположно действует на нейроны с *on*-центром и нейроны с *off*-центром. Если обе части рецептивного поля освещаются одновременно, вызванные в центре и периферии РП процессы возбуждения и торможения суммируются. Часто доминирует реакция, вызванная в центре РП

ляцию периферии РП зеркальна: торможение на свету и активация в темноте.
- Ганглиозные клетки с *off*-центром реагируют противоположным образом (торможение в ответ на освещение и возбуждение при затемнении центра РП; возбуждение при освещении и торможение при затемнении периферии).

При одновременном раздражении центра и периферии процессы возбуждения и торможения суммируются, причем реакция на раздражение центра немного преобладает над реакцией периферии (рис. 18.14).

### *Классы ганглиозных клеток сетчатки*

**!** Различные ганглиозные клетки сетчатки являются началом параллельных афферентных систем.

**Морфологические классы клеток.** Ганглиозные клетки сетчатки можно условно разделить на три морфологически и функционально разных класса:
- ганглиозные клетки с крупным клеточным телом, относительно широко разветвленным плотным дендритным полем и большим диаметром аксона (10%);
- ганглиозные клетки со средними по величине клеточными телами и аксонами и небольшими плотными дендритными полями (80%);
- гетерогенная клеточная группа (10%) с мелкими клеточными телами и аксонами, однако с крупными и слабо разветвленными дендритными полями.

Различные клеточные группы образуют начало трех параллельных систем стриарного зрительного тракта, которые проецируют зрительную информацию непосредственно в клетки латерального коленчатого тела в таламусе:
- крупные ганглиозные клетки являются началом магноцеллюлярной (М) системы;
- средние по величине ганглиозные клетки образуют парвоцеллюлярную (Р) систему;
- мелкоклеточная гетерогенная группа клеток включает начальные клетки кониоцеллюлярной (К) системы.

Гетерогенная группа мелких клеток является также гетерогенной по функции и проекциям и содержит клетки, которые проецируют в претектальную область (путь зрачкового рефлекса) и к верхнему двухолмию.

**Функциональная специализация.** М-, Р- и К-системы принимают различное участие в зрительной функции. М-клетки имеют большие рецептивные поля и реагируют с высоким временным разрешением (фазически); они очень чувствительны к контрастам и не «различают» цвета. Р-клетки имеют более мелкие рецептивные поля, реагируют с более высоким пространственным и низким временным разрешением (тонически); это цветоспецифичные (красный/зеленый) клетки, которые имеют более низкую чувствительность к контрастам. Начальные клетки К-системы приматов тоже чувствительны к цветам (к синему). Клетки пути зрачкового рефлекса, которые проецируют в претектальную область, характеризуются зависимой от освещения, неадаптивной активностью.

**Параллельная обработка.** Разделение нейронов на различные классы в пределах слоя ганглиозных клеток сетчатки показывает, что оптическое изображение, возбуждающее слой фоторецепторов, уже в сетчатке преобразуется в паттерн множественного возбуждения функционально различных типов ганглиозных клеток (принцип параллельной обработки сигнала в ЦНС).

#### Коротко

**Структура, прием сигнала и дальнейшая его обработка в сетчатке**

С помощью офтальмоскопа мы можем наблюдать глазное дно и при этом оценить возможные патологические изменения сетчатки, соска зрительного нерва, кровеносных сосудов сетчатки и зрительного нерва.
Сетчатка возникает в развитии как часть мозга и представляет собой сложную нейронную сеть. Раздражение воспринимается двумя различными классами фоторецепторов, которые различаются своей чувствительностью к свету. Колбочки требуют для своей активности дневной свет, палочки возбудимы даже в сумерках и темноте. Существует только один вид палочек и три класса колбочек с различными спектральными максимумами поглощения, вместе они обеспечивают цветное зрение. В центральной ямке (*fovea*), области наиболее острого зрения, есть только колбочки. Остальная сетчатка содержит колбочки и палочки. Восприятие стимула в колбочковых и палочковых фоторецепторах происходит посредством одинакового процесса фототрансдукции.
Поглощение света молекулами зрительного пигмента инициирует процесс зрительной трансдукции. Это приводит к стереоизомеризации зрительного пигмента 11-цис-ретиналя в транс-ретиналь. В результате происходит закрывание натриевых каналов в мембране рецепторов и, следовательно, развивается гиперполяризующий рецепторный потенциал, в результате чего снижается выброс глутамата в синапсах фоторецепторов.
Биполярные и ганглиозные клетки следуют за фоторецепторами в вертикальном пути передачи сигнала, горизонтальные и амакриновые клетки — в горизонтальном. Обработка сигнала в этой сети приводит через механизмы конвергенции возбуждения и латерального торможения к формированию антагонистически организованных рецептивных полей нейронов сетчатки с возбуждающим центром и тормозной периферией. Различают *on*-нейроны, которые активируются при освещении центра, и *off*-нейроны, которые реагируют возбуждением на затемнение центра. Обработанные в ретинальной сети сигналы конвергируют в ганглиозных клетках сетчатки, которые подразделяются на морфологически и функционально разные классы и являются отправной точкой массивной параллельной обработки

различных аспектов в афферентном зрительном пути. Крупные ганглиозные клетки (магноцеллюлярная система) с большими дендритными полями и крупными рецептивными полями реагируют фазически, чувствительны к контрастам и не «различают» цвета. Мелкие ганглиозные клетки (парвоцеллюлярная система) с мелкими дендритными и рецептивными полями реагируют тонически, с высоким пространственным разрешением, чувствительны к цвету (красному/зеленому), однако нечувствительны к движениям. Третья, кониоцеллюлярная, система характеризуется мелкими клетками с крупными дендритными полями, их рецептивные поля также чувствительны к цвету (синему/желтому).

## 18.6. Психофизика восприятия светотени

### *Восприятие света*

**!** При зрении субъективная освещенность линейно коррелирует со средней частотой генерации импульсов *on*-нейронами, субъективное восприятие темноты линейно коррелирует с аналогичным параметром для *off*-нейронов.

**Постоянство света и цвета.** Когда плотные облака заслоняют солнце в яркий солнечный день, изменяя яркость и спектральный состав света, мы замечаем уменьшение освещенности лишь на краткий миг из-за быстрой адаптации. Воспринимаемая интенсивность света, тени и цвета предметов изменяются незначительно даже при стократном изменении освещенности. Относительная независимость контрастного и цветного зрения от средней яркости и спектрального состава естественного света показывает, что зрительная система не регистрирует отраженный объектами свет подобно физическому точному измерительному прибору, а рассчитывает внешний вид объекта через нейронные механизмы зрения из спектральной отражательной способности поверхности по отношению к свету и спектральной отражательной способности его окружения.

**Корреляция нейронной активации и восприятия.** При приблизительно постоянном состоянии адаптации и ограниченном освещении сетчатки зависимость субъективно воспринимаемой яркости светового пятна от яркости света аппроксимируется нелинейным соотношением (см. уравн. (3) и уравн. (4) выше). Оно также описывает зависимость частоты импульсации ретинальных нейронов с *on*-центром, нейронов латерального коленчатого тела (ЛКТ) и зрительной коры от яркости света. Таким образом, субъективно воспринимаемая освещенность и частота импульсации нейронов линейно коррелируют друг с другом. Аналогичная корреляция существует и для активации нейронов *off*-системы и субъективно воспринимаемой затененности области изображения. Эти простые корреляции объясняют некоторые элементарные феномены зрения.

**Одновременный контраст.** Одно и то же серое пятно на светлом фоне может казаться темнее, чем на темном фоне (**рис. 18.15**А). На границе светотени более светлая часть воспринимается немного ярче, а более темная, напротив, темнее, чем остальное окружение (пограничный контраст).

Это простое проявление контраста можно вывести уже из функциональной организации ре-

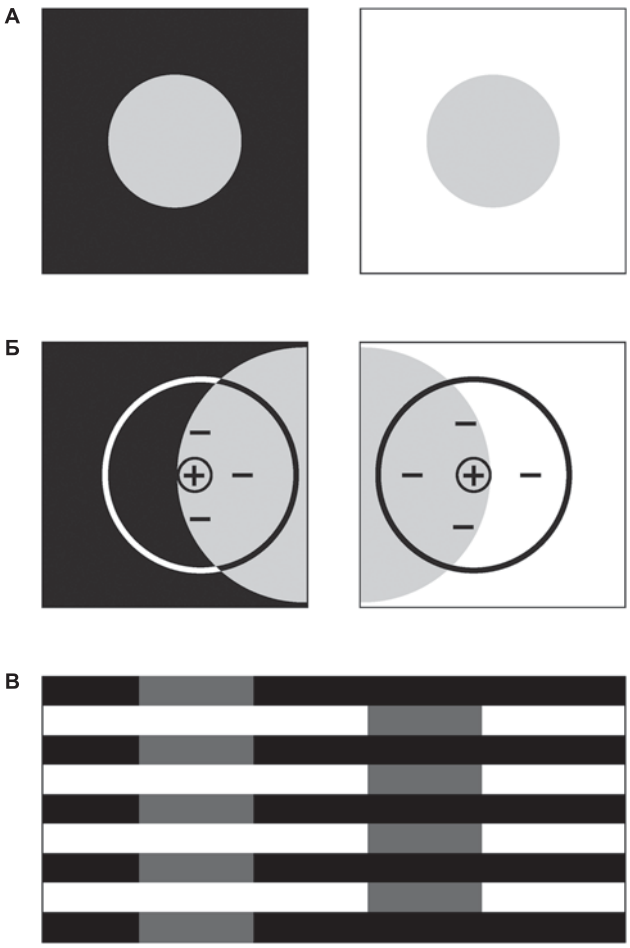



**Рис. 18.15. Одновременный контраст и его объяснение через латеральное торможение в рецептивном поле, а также значение контекста при белой иллюзии. А.** Зрительный одновременный контраст. **Б.** Объяснение пограничного контраста на примере нейрона с *on*-центром. Темный фон в меньшей степени тормозит нейроны с *on*-центром, и тот же самый серый цвет кажется более светлым. **В.** Вопреки этому объяснению при белой иллюзии одинаковые серые прямоугольники на черных полосах кажутся светлее, хотя они имеют более длинные общие границы с белыми полосами. В этом случае центральная обработка контекста определяет восприятие контраста в большей степени, чем периферический одновременный контраст

цептивных полей ганглиозных клеток сетчатки на ранних этапах обработки в зрительной системе (рис. 18.15Б). Одновременный контраст является важным механизмом, который на основе латерального торможения улучшает остроту зрения и позволяет четче видеть форму предметов. На более высоких уровнях зрительной обработки контекст окружения становится все более важным для восприятия контраста. Например, в случае белой иллюзии (*white illusion*) одинаковые серые прямоугольники справа и слева воспринимаются как более светлые или темные в контексте перекрывающих их черных и белых полос, что противоречит простому объяснению одновременного контраста (рис. 18.15В).

### *Адаптация к свету и темноте*

**!** Фотохимические и нейронные адаптационные механизмы изменяют чувствительность сетчатки.

**Темновая адаптация.** Любой, кто ночью выходит из ярко освещенной комнаты на улицу, сначала не может разглядеть предметы в ночном окружении, однако через некоторое время начинает различать их смутные очертания. В ходе этой адаптации к темноте абсолютная чувствительность зрительной системы медленно увеличивается; острота зрения, однако, значительно снижается. Измеряя пороговую интенсивность стимула, можно определить временной ход темновой адаптации (**рис. 18.16**).

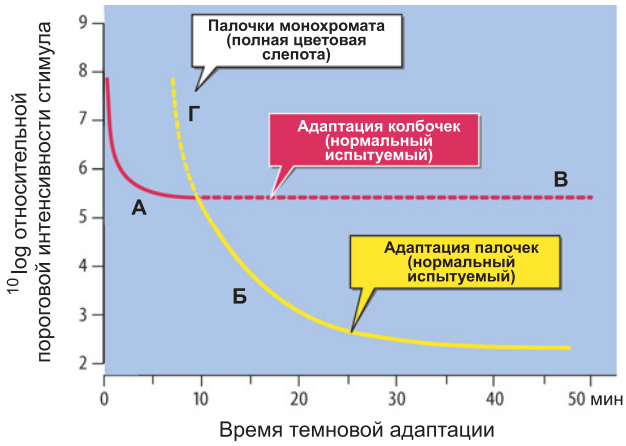



**Рис. 18.16. График темновой адаптации человека. АБ** — кривая средних показателей нормальных испытуемых (*красный* — колбочки, *желтый* — палочки). На изгибе Кольрауша происходит переключение с колбочек на палочки. **АВ** — график темновой адаптации системы колбочек человека с нормальным цветным зрением (центральная ямка, красные световые стимулы). **ГБ** — график темновой адаптации дальтоника, построенный для участка сетчатки на 8° выше центральной ямки. Этот график следует мысленно сместить влево, поскольку темновая адаптация палочек у монохромата начинается с отметки времени 0

Примерно через 10 мин адаптация колбочек и фотопическое зрение в изгибе Кольрауша (области мезопического зрения) переключаются на адаптацию палочек и, следовательно, на скотопическое зрение. При продолжительной темновой адаптации система палочек достигает значительно более высокой чувствительности по сравнению с системой колбочек (рис. 18.16Б и В). После часового пребывания в полной темноте абсолютный порог зрения может достигать чувствительности от 1 до 4 поглощенных световых квантов на рецептор в секунду. В соответствии с высокой плотностью палочек рядом с центральной ямкой в условиях скотопической адаптации слабые световые стимулы лучше различаются парафовеальной областью сетчатки, чем центральной ямкой. Слабо мерцающую звезду можно заметить только тогда, когда ее изображение попадает на парафовеальную область сетчатки. Она становится невидимой, если пытаться на ней сфокусироваться.

**Световая адаптация.** Световая адаптация происходит значительно быстрее, чем темновая. Если адаптировавшийся в темноте наблюдатель войдет в ярко освещенную комнату, его зрительная система приспособится к новой яркости окружающего света в течение нескольких секунд. Если изменение яркости света очень велико, может произойти кратковременное ослепление, при котором ухудшается восприятие форм. Внезапное ослепление вызывает рефлекторное смыкание век через связи сетчатки с подкорковыми зрительными центрами и нейронами лицевого нерва; иногда возникает слезотечение или, благодаря связи с тройничным нервом, рефлекс чихания примерно у 20% людей.

**Светозависимость латерального торможения.** Наряду с изменением баланса между распавшимся и нераспавшимся зрительным пигментом (см. выше) в световой и темновой адаптации важную роль играют нейронные механизмы: латеральное торможение ганглиозных клеток сетчатки снижается при уменьшении средней освещенности сетчатки. При этом функционально расширяются центры РП ганглиозных клеток сетчатки. Преимущество этого механизма заключается в том, что таким образом большая область сетчатки стимулирует активность ганглиозных клеток. Недостатком является снижение остроты зрения:

Этот текст вы сможете прочитать,
только если на книгу падает достаточно света.

**Переход от фотопического к скотопическому зрению.** Дофаминергические амакрины осуществляют «переключение» зрения с системы колбочек на систему палочек: при фотопическом зрении дофаминергические амакрины, возбуждаемые сигналами от колбочек, тормозят амакрины палочек, которые передают сигнал палочек на *on*- и *off*-биполяры. Если возбуждение колбочек исче-

зает по мере уменьшения яркости освещения, это растормаживает амакрины палочек, и вместо сигналов колбочек в афферентную зрительную систему поступают сигналы от палочек.

**Реакция зрачков.** Уже описанная зависимость размера зрачка от средней яркости окружающего освещения также является нейронным компонентом темновой и световой адаптации.

**Последовательный контраст.** Локальная адаптация сетчатки вызывает появление следовых образов. Если, например, рассматривать левую половину рис. 18.15А в течение полминуты, а затем снова посмотреть на белую поверхность, то вскоре там появится негативное изображение. Этот феномен называется последовательным контрастом и объясняется посредством локальной адаптации следующим образом: черная область рисунка в меньшей степени вызывает адаптацию соответствующих областей сетчатки, которые затем сильнее возбуждаются однородной белой поверхностью, что и проявляется в виде более яркого следового образа.

### *Временные свойства передачи*

**!** Частота слияния мельканий, воспринимаемая сетчаткой, играет важную роль в эпоху кино, телевидения и компьютеров.

**Восприятие высокочастотных световых стимулов.** Зрительные образы, создаваемые с помощью технических средств, например в кино, на телевидении или на экране компьютера, состоят из картинок, сменяющихся с высокой частотой. Частотой мелькания (критической частотой мелькания, КЧМ) называют предел частоты, при которой периодические световые стимулы не вызывают ощущения мерцания. В диапазоне скотопических стимулов (палочковое зрение) максимальная КЧМ составляет 22–25 световых стимулов в секунду. В фотопической области КЧМ увеличивается приблизительно пропорционально логарифму яркости света, степени модуляции и площади стимула максимально до 90 световых стимулов в секунду (закон Тальбота).

**Нейронная частота слияния мельканий.** Для частоты слияния мельканий ганглиозных клеток сетчатки, клеток ЛКТ и простых клеток первичной зрительной коры (разд. 18.7) работают те же законы, что и для субъективной частоты слияния мельканий. Периодические световые стимулы в диапазоне частот между 5 и 15 Гц вызывают особенно сильную активацию ретинальных и кортикальных нервных клеток. Это приводит к субъективному увеличению яркости световых стимулов в этом частотном диапазоне (эффект моста Бартли). У пациентов со светочувствительной эпилепсией мерцающий свет может вызвать приступ судорог.

**Коротко**

**Восприятие светотени**

При изменении яркости и спектрального состава света происходит адаптация и мы очень мало замечаем изменение освещенности и цвета. В меняющихся условиях освещения существует постоянство субъективного восприятия освещенности и цвета. Восприятие освещенности и затененности зависит от активности *on*- и *off*-нейронов. Субъективное ощущение освещенности коррелирует со средней частотой импульсации *on*-нейронов, субъективное восприятие затененности линейно коррелирует с аналогичным параметром для *off*-нейронов.

Более светлые и более темные поверхности субъективно воспринимаются по-разному в зависимости от окружения. Этот одновременный контраст, с одной стороны, основывается на латеральном торможении, а с другой — зависит от характера контекста.

**Световая и темновая адаптация**

Чувствительность сетчатки может адаптироваться к условиям освещения посредством различных процессов. Фотохимическая адаптация основывается на изменении баланса между 11-цис-ретиналем и полным транс-ретиналем. Чем больше доля 11-цис-ретиналя, тем более чувствительна сетчатка к свету. Если яркости света недостаточно для активации колбочек, происходит автоматическое переключение зрения на палочки. Наряду с этим изменяется размер возбуждающих частей рецептивных полей, так что в темноте ослабляется латеральное торможение и усиливается центральная детекция света. Расширение и сужение зрачка являются сравнительно быстрыми адаптационными процессами, которые наблюдаются всегда, но играют слабую приспособительную роль. При продолжительном освещении сетчатка адаптируется локально и мы видим следовые образы. Этот последовательный контраст является широко известной оптической иллюзией.

Субъективная и нейронная частота слияния мельканий в зрительном тракте увеличивается вместе с яркостью света. При использовании ярких световых стимулов частота слияния мельканий в сетчатке достигает примерно 90 Гц.

## 18.7. Обработка сигналов в зрительной системе мозга

### *Первичный зрительный тракт*

**!** Зрительная информация проводится от глаза по направлению к центру через зрительный нерв и зрительную лучистость.

**Зрительный нерв.** Зрительный нерв глаза содержит примерно 1 млн аксонов. Зрительные нервы

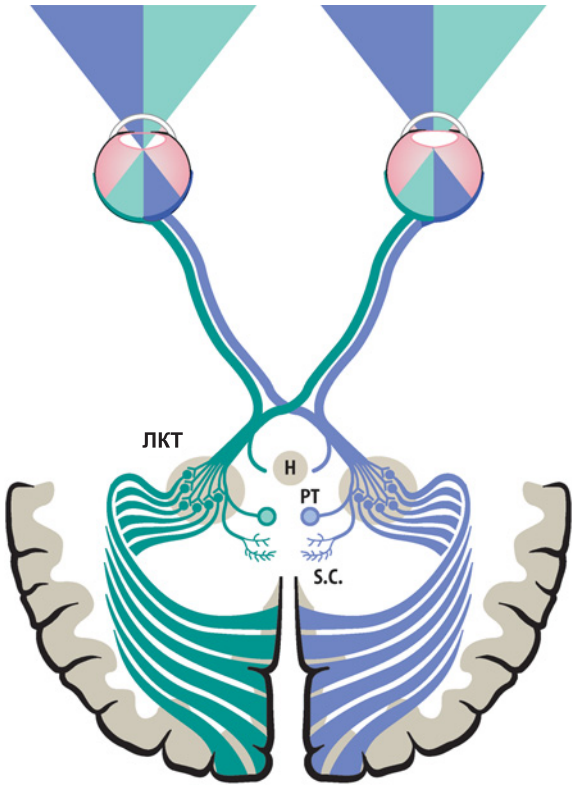



**Рис. 18.17. Схема зрительного тракта в мозге человека.** ЛКТ — латеральное коленчатое тело; Н — гипоталамус; РТ — претектальная область; S. C. — верхнее двухолмие

обоих глаз у основания черепа объединяются в перекрест (хиазму) зрительных нервов (**рис. 18.17**). Зрительные нервные волокна, выходящие из носовой половины сетчатки, пересекаются в хиазме с волокнами с противоположной стороны и вместе с не переходящими на другую сторону зрительными волокнами от височной половины сетчатки идут в составе зрительного тракта к месту первого переключения первичного зрительного тракта в мозге. Здесь они представляют противоположную половину поля зрения.

**Латеральное коленчатое тело.** Важнейшими и сильнейшими проекциями сетчатки у человека являются связи с латеральным коленчатым телом, таламическим центром переключения зрительного тракта в промежуточном мозге, который состоит из двух вентральных магноцеллюлярных и четырех дорсальных парвоцеллюлярных слоев. Между ними лежат узкие кониоцеллюлярные слои. Соответствующие клеточные классы из сетчатки проецируют в относящиеся к ним слои таламуса. Нервные клетки ЛКТ, как и ганглиозные клетки сетчатки, имеют концентрически организованные РП. Часто одновременный контраст значительно усиливается благодаря дополнительным внутриталамическим механизмам торможения. Парвоцеллюлярные и кониоцеллюлярные слои характеризуются цветоспецифическими РП. Первичный зрительный тракт, проходящий через ЛКТ в зону V1, служит для узнавания объектов, цветного зрения, распознавания движений, восприятия пространства и стереоскопического видения глубины.

**Невизуальная модуляция.** На нервных клетках ЛКТ оканчиваются синаптическими контактами не только аксоны зрительного нерва и проецирующие в обратную сторону нейроны первичной зрительной коры (45%), но и многочисленные синапсы аксонов, клетки которых лежат в стволе мозга. Эти незрительные синапсы модулируют обработку зрительных сигналов в ЛКТ в зависимости от уровня бодрствования, пространственного внимания и связанных с этим движений глаз.

**Зрительная лучистость.** Примерно 1 млн аксонов клеток ЛКТ после переключения идут через зрительную лучистость (*radiatio optica*) к нервным клеткам первичной зрительной коры (*area striata*, или зона V1 затылочной коры головного мозга). Оттуда дальнейшие связи идут к экстрастриарным зрительным полям коры головного мозга, а также к описываемым ниже интеграционным зрительным областям в теменной и височной коре головного мозга.

### *Специальные подкорковые проекции и экстрастриарный зрительный тракт*

! Дальнейшие подкорковые проекции участвуют в управлении движениями глаз и определенными вегетативными функциями; часть их достигает теменной коры в составе экстрастриарного зрительного тракта.

**Гипоталамус.** Связи сетчатки с гипоталамусом в промежуточном мозге опосредуют сигналы для управления частью эндокринной системы и служат для сопряжения эндогенного **циркадианного ритма** и режима **сна—бодрствования** с суточными изменениями освещенности.

**Претектальная область.** Часть связей между сетчаткой и претектальной областью на границе между средним и промежуточным мозгом служит для регулирования ширины зрачка (разд. 18.3). Другие аксоны зрительного нерва заканчиваются в ядрах претектальной области, которые связаны с расположенными в стволе мозга моторными центрами взора, управляющими вергентными движениями глаз (разд. 18.4). Определенные ганглиозные клетки сетчатки, специфичные к движениям, иннервируют **клетки ядра зрительного тракта** (NOT) в претектальной области. От нейронов NOT волокна идут к нижней оливе и через ретикулярное ядро покрышки моста к вестибулярным ядрам ствола мозга. Таким образом, зрительные сигналы о движении достигают центральной вестибулярной системы и мозжечка (оливоцеребеллярные лазающие волокна; разд. 7.8). Обе проекции выполняют

функцию управления горизонтальным оптокинетическим нистагмом (ОКН) и движением взгляда при горизонтальных движениях головы (разд. 17.3).

**Верхнее двухолмие и экстрастриарный зрительный тракт.** Проекции клеток магноцеллюлярной системы и клеток гетерогенной мелкоклеточной системы сетчатки в верхнее двухолмие среднего мозга служат для управления рефлекторной моторикой взгляда через саккады и целенаправленные движения головы (зрительный хватательный рефлекс). Зрительные сигналы сетчатки достигают через верхнее двухолмие и зрительную часть подушки таламуса «в обход» ЛКТ теменных зрительных ассоциативных областей (экстрастриарный зрительный тракт; разд. 18.11).

### *Ретинотопия*

**!** Зрительный тракт и центральная зрительная система организованы ретинотопически — соседские отношения клеток сетчатки сохраняются на всех уровнях зрительного тракта.

Для соматосенсорной и моторной систем выше уже был описан принцип представления тела в ЦНС (**соматотопия**). По аналогичному принципу строится нейронное отображение сетчатки в мозге. Афферентная и центральная части зрительной системы характеризуются **ретинотопической организацией**. Изображение на сетчатке проецируется в виде пространственного паттерна возбуждения (как на карте) в центральных зрительных областях мозга. Однако ретинотопическая проекция сетчатки в центральную зрительную систему является не линейной, а искаженной. В направлении от центральной ямки к периферии сетчатки уменьшается коэффициент увеличения (размер проекции 1° угла зрения в мм): небольшая по площади центральная ямка проецирует в гораздо большие области латерального коленчатого тела и первичной зрительной коры, чем, например, равная по площади зона на периферии сетчатки.

### *Рецептивные свойства полей первичной зрительной коры*

**!** Нервные клетки области V1 определяют локальные структурные свойства зрительных стимулов.

**Специфичность к ориентации и направлению.** В РП многочисленных нейронов первичной зрительной коры есть параллельно расположенные *on*- и *off*-зоны (**рис. 18.18**А). Это приводит к тому, что рассеянное освещение всего рецептивного поля, как правило, весьма незначительно влияет на спонтанную активность данных нейронов. В то же время, если в РП проецируется «световая полоса» в правильной ориентации и положении, то такая стимуляция вызывает сильную активацию нейронов (**ориентационная специфичность**; рис. 18.18А). Часто в случае подвижных стимулов эта реакция проявляется в ответ на движение стимула в определенном направлении, но не в противоположном

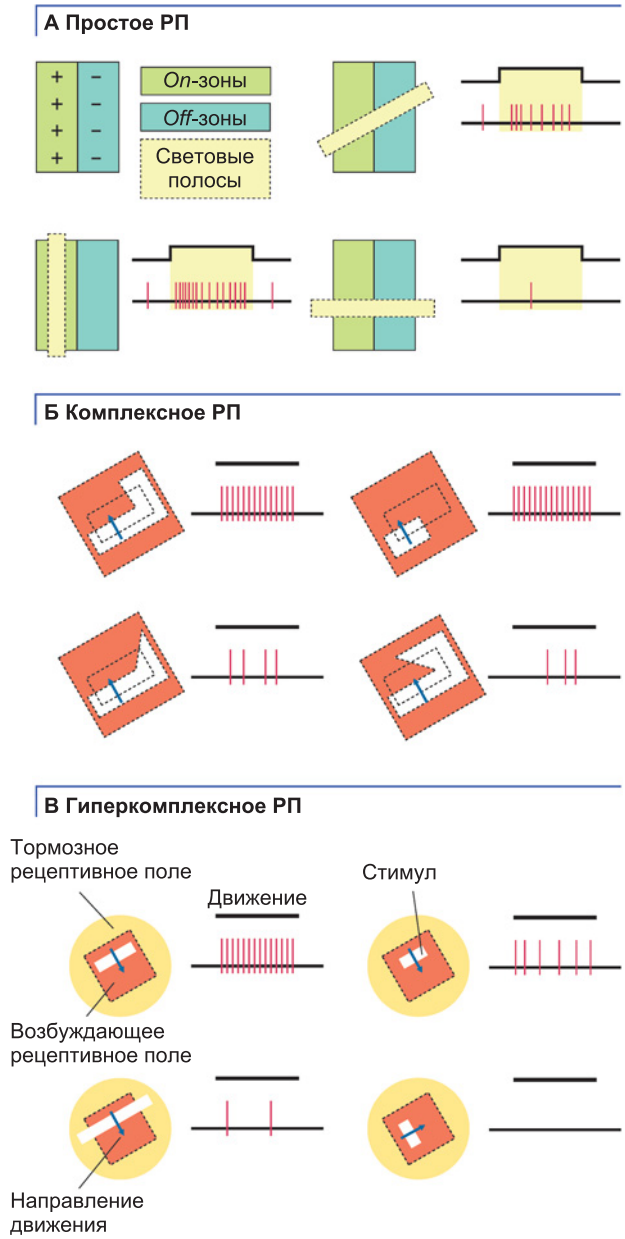



**Рис. 18.18. Организация рецептивных полей и паттерны возбуждения отдельных нейронов зрительной коры. А.** Схема простого РП из параллельно расположенных *on*- и *off*-зон. **Б.** Ответ клетки с комплексным РП. Максимальная активация возникает в ответ на контрастные границы, которые встречаются под прямым углом друг к другу. **В.** Гиперкомплексное РП. Наиболее сильная активация вызывается наклонно ориентированными световыми полосами ограниченной длины (концевое торможение). Образец стимула представлен в белом цвете. В частях Б и В стрелки указывают направление движения стимула. (Б, В — по данным Hubel и Wiesel, 1970, 1977.)

(**специфичность направления**; **рис. 18.19**А). Если световая полоса ориентирована перпендикулярно оптимальному направлению, то нейроны активируются слабо. Поскольку функциональную организацию РП из параллельных *on*- и *off*-зон можно легко определить, проецируя на РП маленькие световые точки, эти поля назвали **простыми рецептивными полями**.

**Комплексы и гиперкомплексные рецептивные поля.** Другие нейроны зоны V1 имеют **комплексные РП**. Обработка сигнала в этих нервных клетках в еще большей степени характеризуется отбором сигналов, чем в нейронах с простыми РП. *On*- и *off*-зоны здесь не разделены, а перекрывают друг друга. Мелкие точки света, проецируемые в РП, не вызывают усиления нейронной активности, в то время как светотеневые контуры определенной пространственной ориентации и протяженности или прерывания контуров и углы являются наиболее эффективными стимулирующими образами (рис. 18.18Б). Та часть РП, в которой правильно выбранный способ стимуляции вызывает активацию, называется **возбуждающим рецептивным полем** (ВРП). Во многих клетках ВРП окружено областью, в которой рисунок светотени вызывает только торможение нейронной активности (**ингибиторное рецептивное поле**, ИРП). Клетки с конечным торможением, которое приводит к специфичности размера стимула, называются **гиперкомплексными клетками** (рис. 18.18В).

### *Функциональная анатомия первичной зрительной коры*

> **!** В первичной зрительной коре цвет, контраст, контуры и движение стимулирующих паттернов представлены активностью различных нейронных систем.

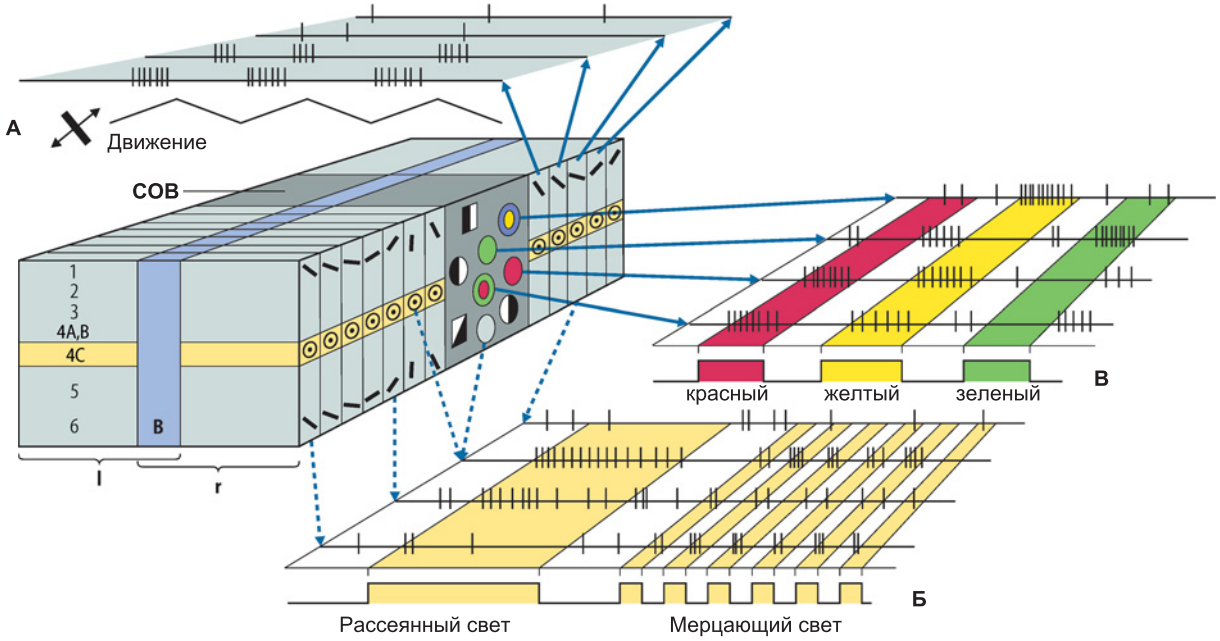



**Рис. 18.19. Схема организации зрительных колонок в первичной зрительной коре (зона V1) приматов и некоторые типичные реакции нейронов.** Часть нервных клеток доминантно активируется правым глазом (r), другая часть — левым глазом (l). Между глазодоминантными областями есть бинокулярные области (B, *синие*), в которых нейроны с равной эффективностью активируются левым и правым глазами (бинокулярный синтез). В слое 4C есть нервные клетки с концентрически организованными рецептивными полями, которые аналогично подкорковым нейронам реагируют на рассеянные световые стимулы. Нервные клетки в богатых цитохромоксидазой областях (СОВ) также почти не обладают ориентационной специфичностью. Многочисленные нейроны в этой области организованы цветоспецифично, но иногда реагируют на ахроматические светотеневые стимулы. СОВ окружены «колонками», в которых нервные клетки выше и ниже слоя 4C имеют ориентационноспецифичные реакции. **А.** Нервные клетки в ориентационноспецифичных колонках особенно чувствительны к движущимся контрастным границам с определенной ориентацией и направлением движения. **Б.** Неспецифичные к ориентации клетки в слое 4C и ахроматические клетки в СОВ одинаково хорошо реагируют на крупные рассеянные световые стимулы и мерцающий свет. **В.** Цветоспецифичные клетки в СОВ в зависимости от их специфичности по-разному реагируют на красные, желтые или зеленые световые точки, которые проецируются в центр РП

### *Функциональная структура зрительной коры*

Первичная зрительная кора человека **(зона V1)** и других приматов цитоархитектонически дифференцирована: цитоархитектонический клеточный слой 4 очень толстый и подразделяется на три подслоя (4 А–В). В подслоях находится большая часть афферентных аксонов из синаптических контактов ЛКТ. Наряду с цитоархитектонической дифференциацией на горизонтальные клеточные слои зона V1 функционально подразделяется на вертикальные «клеточные колонки» (рис. 18.19). Нервные клетки зрительной колонки функционально реагируют как единое целое, что обусловлено ретинотопической организацией афферентных нейронов и вертикальной связью через аксоны интернейронов внутри колонки. Зона V1 приматов работает в соответствии со следующими функциональными принципами.

- Слои 4 и 6 являются основными входными слоями для таламокортикальных аксонов зрительной лучистости.
- Нервные клетки колонки имеют рецептивные поля в одной области поля зрения.
- Нервные клетки слоя 4С имеют концентрические и «простые» рецептивные поля и относительно неспецифично реагируют на черно-белые и цветные стимулы. Нервные клетки слоя 4В специфически обрабатывают ретинальные сигналы о движущихся стимулах.
- Нейроны клеточных слоев I—III хорошо реагируют на светотеневые контуры определенной пространственной ориентации **(ориентационная специфичность)** и с определенным направлением движения **(специфичность к движению)**.
- Зачастую бинокулярно иннервированные нейроны зоны V1 подразделяются на **глазодоминантные колонки** (рис. 18.19) и сильнее активируются сигналами от левого или правого глаза.
- Глазодоминантные колонки подразделяются на ориентационные колонки (рис. 18.19). Нервные клетки цитоархитектонических слоев I—III и V—VI, локализованные внутри определенной ориентационной колонки, лучше всего реагируют на светотеневые контуры одинаковой пространственной ориентации (рис. 18.19).
- между ориентационными колонками есть области, богатые цитохромоксидазой (рис. 18.19Б), с нервными клетками без ориентационной преференции, которые избирательно реагируют на контуры, формируемые двумя определенными цветами **(цветоспецифичность)**.
- Аксоны нервных клеток слоев 3 и 4 проецируют в экстрастриарные зрительные области, например в зоны V2, V3, V4 и V5 (MT).
- От клеток нижних слоев кортикофугальные аксоны идут обратно к подкорковым центрам зрительной системы (из слоя V к верхнему двухолмию и из слоя VI к ЛКТ).
- В зоне V1 заканчиваются не только афферентные зрительные синаптические контакты, но и многие пути обратной связи из высших зрительных областей коры головного мозга, а также волокна от неспецифических интраламинарных ядер таламуса.

### *Высшие зрительные центры затылочной доли*

**!** Экстрастриарные зрительные области затылочной доли коры головного мозга различными способами обрабатывают особенности контраста, формы и цвета зрительных образов.

**Зрительные области мозга.** На **рис. 18.20** показана схема внешней поверхности головного мозга макаки-резус (вид сверху) с различимыми зрительными корковыми полями зоны V1 (*area striata*, первичная зрительная кора) и экстрастриарных зрительных областей. Большая часть зрительных областей коры головного мозга скрыта в извилинах затылочной и височной долей. Для активных днем приматов зрение является основным органом чувств. По меньшей мере, 60% коры

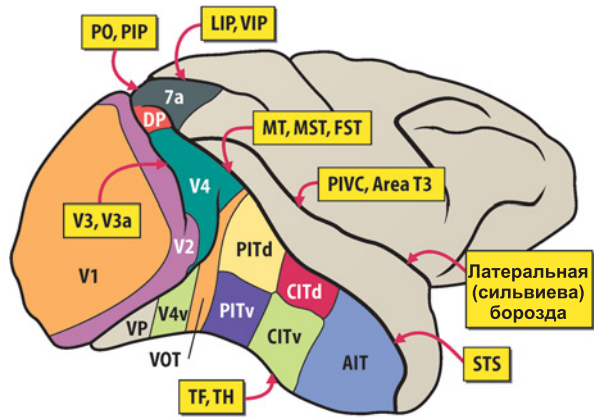



**Рис. 18.20. Внешняя поверхность мозга макаки-резус.** Зрительные области затылочной, теменной и височной долей, схематично показанные на поверхности мозга разными цветами, дополняются зрительными полями в глубине борозд. Объяснение аббревиатур: зоны V1, V2, V3 и V4 соответствуют затылочным областям коры мозга. Зоны PO, PIP и DP, а также LIP, VIP и 7a — теменные зрительные зоны. Зона VP — задняя вентральная зона, VOT — вентральная затылочно-височная зона затылочно-височной области. PIT — задние, CIT — центральные и AIT — передние части нижней части височной доли (v — вентральной, d — дорсальной). Зоны TF и TH относятся к парагиппокампальной коре. Вестибулярная зона PIVC и оптокинетическая зона T3 находятся на дне латеральной сильвиевой борозды, зоны MT, MST и FST в глубине верхней височной борозды (STS; рис. 18.29)

их головного мозга является ретинотопически организованными «элементарными» зрительными полями, зрительными ассоциативными областями или областями зрительно-глазодвигательной интеграции. В настоящее время у приматов известно более 30 областей коры головного мозга, которые обладают зрительными или зрительно-моторными функциями. Кроме того, в ходе последних 2,5 млн лет филогенеза в человеческой коре головного мозга возникли специфические для человека зрительные области коры, которые прежде всего необходимы для ориентации в пространстве и визуально-конструктивных способностей (разд. 18.11).

**Зона V2.** Зона V2 получает свои важнейшие зрительные входы от клеток зоны V1. Вместо функциональной организации нейронов в кортикальные колонки, как в зоне V1, нервные клетки зоны V2 функционально упорядочены в полосы. Эти полосы идут вдоль поверхности мозга, и их функциональная специализация в основном затрагивает средние слои коры. С помощью окраски на цитохромоксидазу были обнаружены три класса полос. В узких насыщенных цитохромоксидазой полосах обрабатывается цветоспецифичная информация из насыщенных цитохромоксидазой областей зоны V1, а также обрабатывается специфичная для движений и стереоскопическая информация из слоя 4B, в то время как формоспецифичные сигналы обнаруживаются в узких полосах, слабонасыщенных цитохромоксидазой. Особенно важна зона V2 для зрительного узнавания формы. Контуры определенной ориентации служат зрительными стимулами, которые особенно сильно активируют нейроны зоны V2. Часть этих нейронов реагирует на зрительные контуры, отсутствующие в действительности, но воспринимаемые реальными. Это свойство указывает на то, что в нейронной сети зоны V2 уже происходят функциональные «дополнения образа», важные для восприятия объектов в повседневной жизни.

**Зона V3.** Нейроны зоны V2 особенно чувствительны к подвижным контурам и информации о глубине пространства. Их РП значительно больше, чем в зоне V1. Функционально зона V3 может распознавать формы отдельных подвижных объектов и анализировать инвариантность формы при вращении или отдалении трехмерного предмета.

**Зона V4.** Аксоны цветоспецифичных нейронов зон V1 и V2 идут в зону V4. Там нервные клетки реагируют на относительно узкую секцию цветового пространства цветов поверхности или на цветные контуры. Вероятно, зона V4 выполняет важную функцию восприятия цветов поверхности и узнавания объекта через цветовые контрасты (разд. 18.10).

### Коротко

**Обработка сигнала в зрительной системе**

**Подкорковые проекции**: примерно 1 млн зрительных нервных волокон передает зрительную информацию от каждого глаза в мозг. Афференты от глаза несут различные специализированные функции. Для осознанного восприятия изображений стриарный зрительный тракт ретинотопически проецирует в латеральное коленчатое тело (ЛКТ) в промежуточном мозге, откуда информация для восприятия формы, цвета, пространства и движения передается в первичную зрительную кору.

Верхнее двухолмие в среднем мозге в основном служат для интеграции мультисенсорных и моторных сигналов, ретинотопическая зрительная проекция связана здесь в т. ч. с координацией саккад. Важной частью проекций в претектальную область на границе среднего и промежуточного мозга являются афференты зрачкового рефлекса, другая часть вместе с вестибулярными ядрами участвует в управлении горизонтальными движениями глаз. Волокна, идущие от сетчатки к гипоталамусу в промежуточном мозге, обеспечивают входные сигналы для модуляции циркадных ритмов.

**Первичная зрительная кора**: первичная зрительная кора (V1) организована строго ретинотопически. Проекция небольшой центральной части поля зрения, соответствующей центральной ямке, занимает большую часть площади зоны V1. По сравнению с ЛКТ в первичной зрительной коре происходит фундаментальное изменение свойств рецептивных полей.

В то время как подкорковые поля с концентрически-антагонистической структурой служат для высокого разрешения пространства и усиления контрастов, корковые нейроны участвуют в осуществлении более комплексного анализа. В простых, комплексных и гиперкомплексных рецептивных полях зоны V1 обнаруживаются специфические ответы на ориентацию или цвет стимула, направление движения объекта.

Локальные подструктуры связаны со специфическими сигналами: входы обоих глаз организованы в глазодоминантные колонки, ориентационно-специфичные сигналы — в ориентационные колонки, цветоспецифичные — в определенные, богатые цитохромоксидазой области.

**Экстрастриарные затылочные области**: возрастающая функциональная специализация зрительных областей коры продолжается в экстрастриарных затылочных областях от V2 до V4. В V2 цвет, форма, а также сигналы, специфические для движений и глубины пространства, обрабатываются и анализируются параллельно, но отдельно друг от друга в полосообразных структурах. В V3 преимущественно осуществляется анализ подвижных объектов, цветоспецифичность клеток практически отсутствует, однако большинство нейронов чувствительны к ориентации, направлению и диспаритету. В V4, напротив, доминирует анализ объектов на основе цвета и цветового контраста.

## 18.8. Клинически-диагностическое применение элементарной физиологии зрения

### *Зрение*

**!** Определение остроты зрения позволяет количественно оценить элементарные зрительные способности.

**Определение остроты зрения.** По частоте применения определение остроты зрения является наиболее важным физиологическим исследованием. Оно проводится при каждом офтальмологическом, неврологическом и общефизиологическом обследовании. Под остротой зрения подразумевается острота зрения в области наиболее острого зрения. При фотопическом зрении это центральная ямка (разд. 18.5). Острота зрения в фотопических условиях освещения снижается в направлении от ямки к периферии сетчатки аналогично коэффициенту ретинокортикального увеличения (см. выше), поскольку оба изменяются пропорционально плотности колбочек и ганглиозных клеток в сетчатке (**рис. 18.21**). При скотопическом зрении наибольшая острота зрения наблюдается в парафовеальной области, поскольку там плотность палочек наиболее высока. В месте выхода зрительного нерва из глаза острота зрения равна нулю (слепое пятно; рис. 18.2 и 18.21). Зрение $V$ определяется по следующей формуле:

$$V = 1/\alpha \text{ (угловые минуты}^{(-1)}\text{)},$$

где $\alpha$ — зазор в угловых минутах, который распознается испытуемым как стимул (например, буква или кольцо Ландольта) (нормальное значение для молодых людей обычно составляет от 0,8 до 1,5 угловых минут).

**Вспомогательные средства для оценки зрения.** Для количественной оценки зрения используются, например, кольца Ландольта, внутренний диаметр которых в три раза больше, чем зазор в кольце (рис. 18.21). Черно-белый контраст и средняя освещенность тестового образца стандартизированы. Пациент должен при монокулярном просмотре колец Ландольта указать местоположение зазора. Для оценки зрения можно также использовать стандартизированные таблички с напечатанными буквами или контурами известных предметов, используемых в повседневности (для дошкольников и неграмотных).

### *Поле зрения*

**!** С помощью периметрии определяются монокулярные поля зрения и выявляются их патологические изменения.

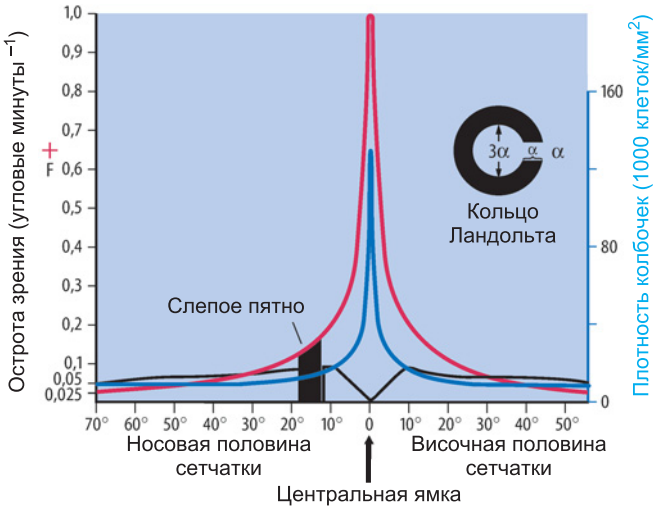



**Рис. 18.21. Зависимость плотности колбочек (правая ось ординат) и остроты зрения (левая ось ординат) от области поля зрения (ось абсцисс).** *Красный*: фотопическое зрение, *черный*: скотопическое зрение, *синяя линия*: плотность колбочек. Плотность колбочек сетчатки уменьшается в направлении от центральной ямки к периферии по той же функции, что и график остроты фотопического зрения. *Справа* — кольцо Ландольта, используемое для определения остроты зрения. Для обнаружения собственного слепого пятна найдите слева на изображении красный крест. Если смотреть на него монокулярно правым глазом на расстоянии 20–25 см, то кольцо Ландольта попадает на слепое пятно и его не видно

**Периметрия.** Под монокулярным полем зрения понимают ту часть видимого мира, которая воспринимается неподвижным глазом. Определение границ поля зрения осуществляется с помощью маленьких световых точек, которые медленно двигаются в периметрическом аппарате от периферии к центру поля зрения (**кинетическая периметрия**) или случайным образом светятся в разных местах поля зрения (**статическая периметрия**; **рис. 18.22**).

**Поле зрения и поле взора.** Монокулярное поле зрения ограничено изнутри носом. В светоадаптированном состоянии оно больше нужно для восприятия светотени, чем для восприятия цвета (рис. 18.22). Функциональная «цветовая слепота» внешней периферии поля зрения обусловлена небольшим числом колбочек в этих областях. **Бинокулярное поле зрения** представляет собой сумму всех участков зрительного пространства, которые могут восприниматься обоими неподвижными глазами. В бинокулярном поле зрения есть область, которую видно обоими глазами (область **бинокулярного зрения**, где возможно бинокулярное восприятие глубины пространства (разд. 18.3)), и боковая область, которую видно только правым или только левым глазом. Поле взора является той областью зрительного пространства, которую можно воспринять при неподвижной голове свободно вращающимися глазами. Поле взора соответственно больше по размеру, чем поле зрения.

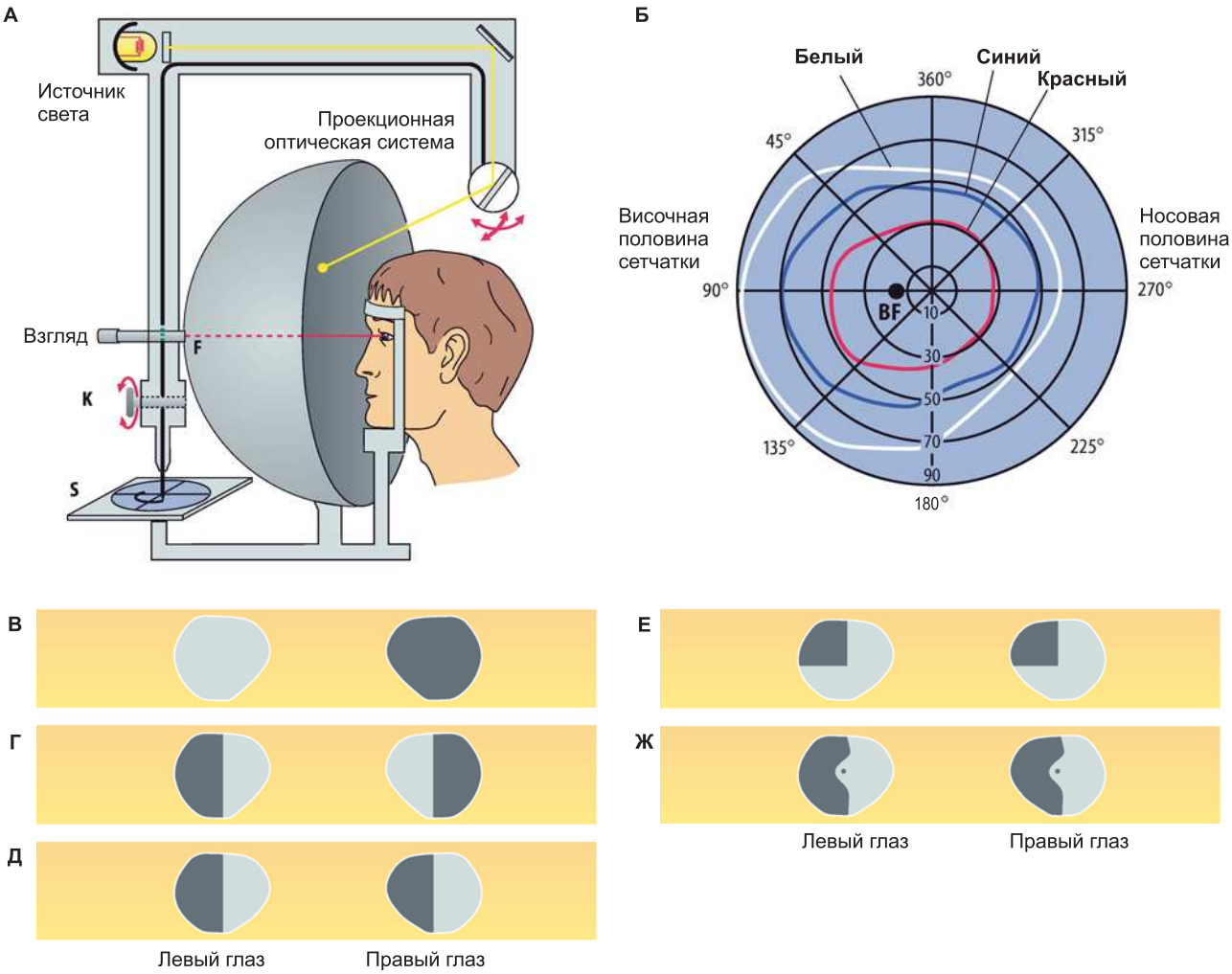



**Рис. 18.22. Периметрия для определения границ и дефектов поля зрения. А.** Периметрическая аппаратура, схематично. Измерение поля зрения проводится монокулярно. **Б.** Результат определения нормальных границ поля зрения с использованием белых, синих и красных световых точек (BF — слепое пятно). Точка фиксации периметрического аппарата соответствует центру окружностей, которые указывают расстояние от контрольных точек до точки фиксации в угловых градусах. Современные периметрические аппараты наполовину автоматизированы и подключены к цифровым компьютерам. **В–Ж.** Дефекты поля зрения правого и левого глаз. **В.** После перерезки правого зрительного нерва. **Г.** При повреждении хиазмы зрительных нервов (опухоль гипофиза). **Д.** После удаления правого зрительного тракта. **Е.** При частичном повреждении правой зрительной лучистости. **Ж.** После повреждения всей первичной зрительной коры с правой стороны. (По данным: Schmidt и Schaible, 2000.)

**Патологии поля зрения (скотомы).** Потеря зрительных ощущений в части поля зрения называется патологией поля зрения. Если область патологии окружена нормальным полем зрения, то ее называют **скотомой**. Патологии поля зрения обусловлены повреждением либо сетчатки, либо в центральной зрительной системе. Как и границы нормального поля зрения, их можно оценить количественно с помощью периметрии. По типу скотомы можно сделать вывод о месте повреждения в зрительном тракте, если знать анатомию (см. выше), а также ретинотопическую организацию центрального зрительного тракта (С). Повреждения в глазу или зрительном нерве приводят к возникновению монокулярных скотом, двусторонние височные (реже носовые) патологии поля зрения вызваны повреждениями в области хиазмы зрительного нерва, а гомонимные патологии в зрительных полях обоих глаз, каждая из которых локализована контралатерально относительно друг друга, обусловлены повреждениями центрального зрительного тракта позади хиазмы зрительного нерва до зоны V1.

### *Зрительные вызванные потенциалы*

! Регистрация суммы корковых потенциалов позволяет объективно выявить нарушения в обработке зрительного сигнала.

**Методика измерения.** Регистрация **зрительных вызванных потенциалов** (ЗВП) позволяет дать объективную оценку функции афферентной зрительной системы и зоне V1. Для этого в затылочной области после светового раздражения глаз регистрируется электроэнцефалограмма (ЭЭГ; разд. 8.2). Вызванные светом изменения ЭЭГ фиксируются и оцениваются количественно путем компьютерного усреднения.

Большая рассеянная вспышка света приводит к простому ЗВП, чьи волны и периоды латентности изменяются вместе с яркостью и спектральным составом света раздражителя. В клинике в большинстве случаев оценивается изменение ЗВП (**рис. 18.23**А). Стимулы, как правило, представляют собой черно-белое изображение шахматной доски или полос, которые проецируются на экран, и их светлые и темные части периодически чередуются.

**Значение ранних и поздних волн.** Характерная положительная волна, которая возникает примерно через 100 мс (P2 или P100), используется для диагностики афферентного зрительного пути (см. 18.4). Сложные зрительные стимулы вызывают ЗВП, которые уже содержат компоненты визуально-когнитивных процессов (P300). Примеры «связанных с событиями» потенциалов представлены на рис. 18.23Б–Г.

### 18.4. *Повреждения зрительного нерва*

При компрессии зрительного нерва (при орбитальных опухолях или при повреждениях лицевой области черепа), а также при воспалениях зрительного нерва (например, при ретробульбарном неврите), которые могут встречаться, например, при рассеянном склерозе, изменения в ЗВП чувствительны к повреждениям. Скорость проведения в поврежденных аксонах снижается, из-за чего значительно увеличивается задержка пиков ЗВП (например, латентный период P100 становится больше 120 мс) и изменяется форма ЗВП (например, снижается амплитуда P2). Дальнейшая диагностическая помощь — дифференциация сторон при монокулярном раздражении обоих глаз. Неинвазивная процедура ЗВП весьма успешно используется для ранней диагностики и для дальнейшего наблюдения.

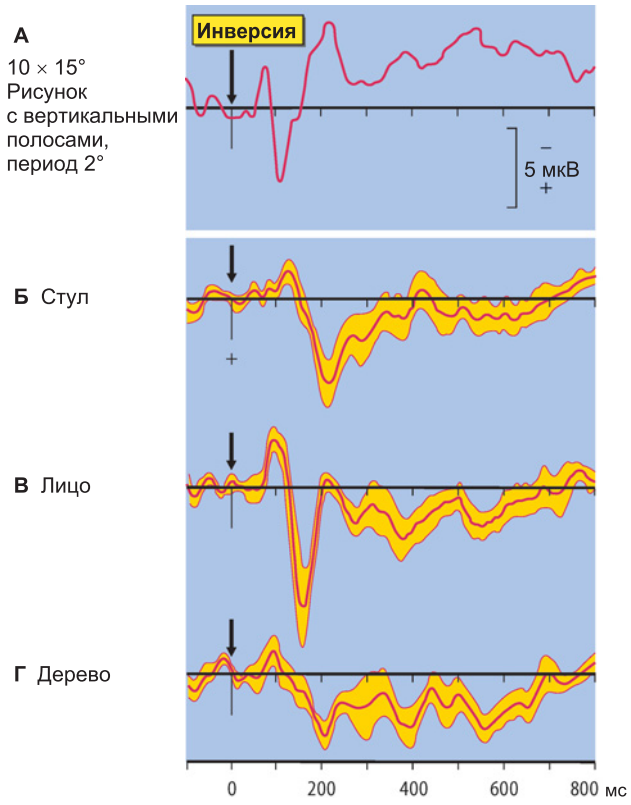



**Рис. 18.23. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). А.** ЗВП, усредненные из 40 реакций испытуемого (затылочные электроды). К моменту появления стрелки вертикальный полосатый рисунок с периодом 2° сменился так, что все черные полосы стали белыми, а все белые полосы — черными. **Б–Г.** «Связанные с событиями» ЗВП, которые были вызваны изменением формы (*стрелка*) (проведение между центральными электродами через вертекс (электроды Cz 10–20 международной системы) и связанные электроды на сосцевидных отростках). Средние показатели пяти взрослых испытуемых женского пола, по 40 реакций на каждую из трех категорий стимулов (стул, лицо, дерево). ЗВП записаны с учетом стандартной ошибки среднего (обозначено *желтым*). Они показывают явные различия между разными классами стимулов. ЗВП, вызванный стимулом класса «лицо», содержит «специфические для лица» компоненты в диапазоне времен между 100 и 300 мс после смены стимула. (По данным: Bötzer и Grüsser, 1989.)

## Коротко

### Клиническое применение физиологии зрения

**Острота зрения** отражает суммарную функцию оптических сред глаза, его нейронных элементов и зрительного тракта. Под остротой зрения подразумевается острота зрения в области центральной ямки. Острота зрения определяется по формуле $V = 1/\alpha$ (угловые минуты$^{-1}$) и в норме составляет 1, т. е. зазор между точками в 1 угловую минуту можно различить визуально. Для оценки зрительных функций за пределами центральной ямки (фовеа) можно проверить все поле зрения с помощью периметрии. Как статическую, так и кинетическую периметрию обоих глаз можно использовать для определения границ поля зрения и наличия патологии (скотомы).

Из формы, положения и монокулярного или бинокулярного расположения скотомы можно предсказать место повреждения в зрительном тракте. С помощью зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) становится доступным метод объективной оценки функции первичного зрительного тракта. Регистрация суммы корковых потенциалов и оценка формы

и латентного периода ранней волны P100 используется для диагностики афферентного зрительного пути. Напротив, поздняя волна P300, вызываемая сложным зрительным стимулом, является компонентом ЗВП, который может использоваться для проверки когнитивных функций.

## 18.9. Восприятие глубины пространства

### *Механизмы восприятия глубины*

**!** Восприятие глубины пространства происходит через монокулярные сигналы и стереоскопическое бинокулярное зрительное восприятие.

**Восприятие глубины.** Любой, кто идет через структурированную местность и располагает нормальным бинокулярным зрением, воспринимает ее не только как зрительное поле, упорядоченное по пространственной глубине, но также может достаточно точно оценивать расстояние до предметов. Восприятие глубины пространства обусловлено монокулярными зрительными сигналами, особенно в ближайших к глазам областях благодаря бинокулярному стереоскопическому зрению и расчетам на основе конвергентных движений глаз.

- **Монокулярное восприятие глубины**: монокулярные сигналы, которые позволяют воспринимать глубину пространства при наблюдении одним глазом, — это аккомодация хрусталика, необходимая для регулирования фокусировки взгляда, различия в размерах знакомых предметов, тени, перспективные сокращения, четкость контура и насыщенность цвета видимого предмета в тумане или дымке; особенно надежными механизмами являются затенение (дальних предметов от более близких) и параллаксы движения (параллактические смещения объектов друг относительно друга при движениях головы и тела). Близкие предметы сдвигаются больше, чем дальние, а предметы ближе нашей точки фиксации двигаются в направлении, противоположном нашему собственному движению, тогда как объекты за точкой фиксации перемещаются в том же направлении, что и мы).
- **Бинокулярное восприятие глубины**: пространственное зрение с использованием бинокулярной стереоскопии особенно важно для объектов в зоне досягаемости руки и в непосредственной близости (пространство ближнего действия). Поскольку глаза расположены в разных точках головы, ретинальное отображение предмета на конечном расстоянии по геометрически-оптическим причинам на каждой сетчатке различно. Эта поперечная диспарация (боковое смещение) двух изображений на сетчатке тем больше, чем ближе расположен предмет.

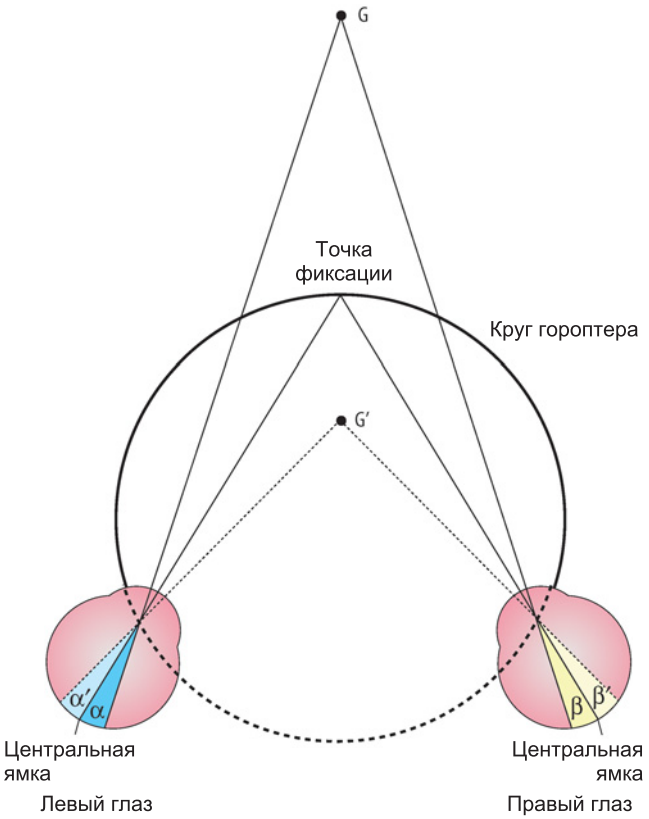



**Рис. 18.24. Схема бинокулярного зрения.** Если объект (G) расположен дальше, чем граница гороптера, то его изображение в левом глазу отображается справа, в правом глазу — слева (т. е. назально) от центральной ямки (поперечная диспарация изображения α и β). Если предмет ближе, чем линия гороптера (G'), то его изображение на сетчатке смещается в противоположную сторону (по направлению к виску от центральной ямки, α'β')

**Поперечная диспарация изображения.** Различное отображение одного предмета на обеих сетчатках можно легко продемонстрировать на примере следующего опыта: рассмотрите большой палец вашей вытянутой вперед правой руки монокулярно: поочередно то правым, то левым глазом. При этом чередовании большой палец ощутимо сдвигается относительно фона.

Геометрию **поперечной диспарации** можно понять (**рис. 18.24**): если зафиксировать оба глаза на точке вблизи, то в пространстве появится искривленная поверхность, называемая гороптером, видимые точки которой отражаются на корреспондирующих точках сетчатки. Гороптер изменяется при каждом движении взгляда. При прямом взгляде гороптер особенно прост: круг гороптера пересекает узловые точки оптической системы обоих глаз и точку фиксации. Точка фиксации в обоих глазах попадает на центральные ямки, которые при этом являются корреспондирующими точками сетчатки. Поперечные диспарации объекта за пределами круга гороптера α и β расположены ближе к носовой области сетчатки («дальше»), а диспарации объекта внутри круга α' и β' — ближе к височной области относительно корреспондирующих точек («ближе»).

**Бинокулярный синтез.** Упрощенное бинокулярное зрение возможно только в том случае, если поперечная диспарация не превышает критического значения. Как показано на рис. 18.24, все предметы вне или внутри круга гороптера отражаются не на корреспондирующих участках сетчатки. При нормальном бинокулярном зрении результирующие двойные изображения подавляются. При достаточно большой поперечной диспарации (сумма углов α и β или α' и β' на рис. 18.24 больше чем 12–16 угловых минут) их значение для слияния становится слишком высоким, и мы воспринимаем мешающие нам двойные изображения.

**Нейрофизиология.** Для нейрофизиологического объяснения стереоскопического восприятия глубины важно, что часть бинокулярных нейронов зон V1 и V2 имеет точно корреспондирующие рецептивные поля в обеих сетчатках и, таким образом, наиболее сильно активируется контурами в области гороптера. Другая часть бинокулярно активируемых нейронов, напротив, обладает рецептивными полями, геометрически неточно корреспондирующими в левой и правой сетчатке. Эти нервные клетки активируются наиболее эффективно, если объект находится в определенной области извне или внутри круга гороптера, т. е. его изображение на левой и правой сетчатке обеспечивает определенное значение поперечной диспарации. Оптимальное возбуждение таких нейронов сигнализирует о расстояниях «ближе» или «дальше», чем точка фиксации.

### *Косоглазие*

**!** При косоглазии оси глаз могут расходиться настолько сильно, что бинокулярный синтез невозможен, как и подавление двойных изображений.

При косоглазии (страбизме) одна из зрительных осей отклоняется от точки фиксации. В норме диспарация бинокулярного изображения постоянно меняется посредством небольших дизъюнктивных движений обоих глаз (средняя амплитуда около 6,5 угловых минут, средняя продолжительность 40 мс и средняя скорость 10°/с). Центральный механизм бинокулярного синтеза постоянно корректирует неправильные установки зрительных осей посредством соответствующей иннервации глазных мышц. Если эта корректирующая функция отказывает (например, при экстремальной усталости), то у многих здоровых людей возникает временное косоглазие; зрительные оси немного отклоняются наружу (экзофория) или вовнутрь (эзофория). Бинокулярное слияние и фиксация при этом отсутствуют. Субъективно ощущается двоение в глазах, объективно может наблюдаться дивергенция или конвергенция глаз (косоглазие). Патологической причиной острого косоглазия может быть паралич глазной мышцы. Инфантильное косоглазие может нанести непоправимый вред бинокулярной зрительной функции (вызванная косоглазием амблиопия; см. введение).

**Коротко**

**Зрительное восприятие глубины пространства**

Восприятие глубины пространства одним глазом (монокулярно) или двумя глазами (бинокулярно) может быть реализовано с помощью различных механизмов. При **бинокулярном стереоскопическом зрении** горизонтальные различия изображения между обоими глазами (поперечная диспарация) используются для расчета глубины пространства, что осуществляется специфическими «дальними» и «ближними» нейронами в зрительной коре (V1, V2). Этот механизм работает на ближних и средних расстояниях. Посредством центрального процесса бинокулярного синтеза взаимно смещенные изображения сливаются при сенсорном восприятии, если поперечная диспарация не слишком велика (например, раздвоенные изображения при сильном косоглазии).

Монокулярное восприятие глубины пространства основывается на затенении дальних объектов более близкими, параллаксе при движениях головы или тела, аккомодации, различиях в размере, перспективе, тенях, насыщенности цвета и размытости контуров.

## 18.10. Восприятие цвета

### *Основы восприятия цвета*

**!** Восприятие цвета выходит за рамки физического определения длины волн светового стимула.

**Типы восприятия цвета.** При восприятии цвета различают цвета источников света, светящихся самостоятельно, и цвета поверхностей предметов, видимых в отраженном свете. Различают яркие цвета (красный, оранжевый, синий и т. д.) и ахроматические, шкала которых проходит от глубокого черного через различные оттенки серого до ярко-белого цвета. Часть ярких цветов содержится в видимом спектре солнечного света (радуга). Непрерывный переход цветового восприятия от фиолетового через синий, зеленый, желтый, оранжевый к красному позволил предположить, что длина волны монохроматического светового раздражителя определяет цветовое ощущение. Это верно лишь отчасти. Пурпурные цвета между синим и красным в спектре солнечного света вообще не встречаются. Кроме того, почти все цветовые ощущения спектра видимого света могут возникать посредством смешения других спектральных цветов. Отражающийся от поверхности свет одной и той же длины волны тоже может вызвать совершенно разные цветовые ощущения, в зависимости от распределения цветных поверхностей в окружении. Эти наблюдения показывают, что физического объяснения цветового зрения недостаточно (речь идет не о физиологи-

ческой системе измерения длины волн). Цветовое восприятие в конечном счете возникает благодаря нейронным процессам в мозге.

### *Законы цветового зрения*

! Законы цветового зрения описывают цветовое пространство.

**Цветовое пространство.** Чистые яркие цвета (цветовые тоны) образуют континуум; при смешении с оттенками серого (насыщенность) и яркостью он формирует трехмерное цветовое пространство, которое описывает все цветовые валентности. Цветность описывается тоном цвета и его насыщенностью. Чистый красный при смешении с белым дает розовый цвет, с черным — коричневый. Для каждого цвета существует множество различных значений яркости. Число различимых цветовых валентностей можно получить, умножив число различимых цветовых тонов (примерно 200–400) на степени насыщенности (примерно 20–25) и степени яркости (примерно 500–700). При нормальном цветовом восприятии цветовое пространство состоит из 2–7 млн различных цветовых валентностей.

**Постоянство цвета.** В естественных условиях освещения восприятие цветов поверхности в определенных границах не зависит от спектрального состава света. Постоянство цвета означает не что иное, как нашу интерпретацию относительной спектральной отражательной способности поверхностей по отношению к другим объектам в видимом пространстве. Постоянство цвета важно для распознавания объектов в естественной среде в различных условиях освещения (например, голубоватый свет в полдень, красноватый свет на закате). При спектрально ограниченном искусственном свете можно увидеть границы постоянства цвета: цвет образцов ткани часто кажется нам при искусственном свете другим, нежели при дневном свете.

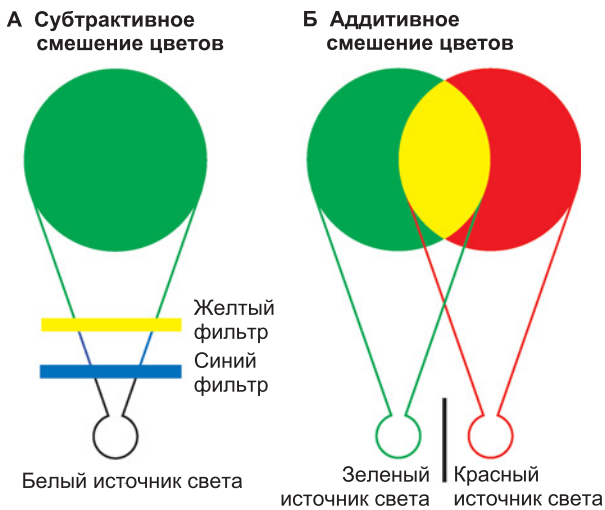



**Рис. 18.25. Схема субтрактивного (А) и аддитивного (Б) смешения цветов**

### *Физическое и физиологическое смешение цветов*

! Субтрактивное смешение цветов — физический феномен, аддитивное смешение цветов — физиологический.

**Субтрактивное смешение цветов.** Смешивание красок художником называется субтрактивным смешением цветов. Это чисто физический процесс, при котором каждая частичка пигмента краски представляет собой широкополосный цветной фильтр, поглощающий некоторые части спектрального состава света и отражающий остальные компоненты. Если смешать желтый пигмент, который поглощает коротковолновые компоненты белого света, с синим пигментом, поглощающим длинноволновые компоненты, то оставшиеся компоненты из средневолновой области спектра достигают глаза, и результат смешивания воспринимается как зеленый цвет (рис. 18.25А).

**Аддитивное смешение цветов.** Аддитивное смешение цветов возникает, если на участок сетчатки падает свет с различными длинами волн. Смешение зеленого и красного при этом дает желтый (рис. 18.25Б), при смешении желтого и синего цветов можно, в отличие от субтрактивного смешения, получить белый. Аддитивное смешение цветов представляет собой физиологический (нейронный) механизм. Если смешанные цвета монохроматичны, то при аддитивном смешении можно получить оттенки, соответствующие другой области спектра или неспектральной области между красным и синим (пурпурный). В цветном телевизоре, а также в изобразительном искусстве при созерцании картин пуантилистов (художники Синьяк, Сёра, Моне) играет роль аддитивное смешение цветов, если при наблюдении с достаточного расстояния две и более цветовые точки попадают на один участок сетчатки и там одновременно возбуждают два или три типа колбочек.

### *Сенсорно-физиологические законы смешения цветов*

! При нормальном цветовосприятии (примерно 95% населения) любой цвет может быть создан аддитивным смешением цветов двух или трех подходящих оттенков цвета.

**Стандартная цветовая диаграмма.** Стандартная цветовая диаграмма («цветовой треугольник»; рис. 18.26А) используется для геометрического представления физиологического смешения цветов. Если два цвета из стандартной цветовой диаграммы аддитивно смешиваются друг с другом, воспринимается цвет, который лежит на прямой линии между двумя смешиваемыми цветами.

**Белый и пурпурный.** Белый цвет создается аддитивным смешением дополнительных цветов, которые в стандартной цветовой диаграмме (рис. 18.26А) лежат на прямых линиях, проходящих через белую точку Е. Пурпурный цвет получается при аддитивном смешении монохроматического света с обоих концов спектра.

Для любого цвета $F^*$ считается, что он может быть получен при аддитивном смешении трех цветов спектра:

$$d\{F^*\} = a\{F_1\} + b\{F_2\} + c\{F_3\}. \quad (6)$$

На основе международного соглашения для построения современной метрической цветовой системы используют монохроматические первичные цвета $F_1$ (700 нм, красный), $F_2$ (546 нм, зеленый) и $F_3$ (435 нм, синий). Для аддитивной смеси белого цвета используют весовые коэффициенты $a$, $b$ и $c$ в уравнении (6):

$$a + b + c = d = 1. \quad (7)$$

**Проверка цветового ощущения с помощью аномалоскопа.** Результаты систематических исследований аддитивного смешения цветов формируют основу для разработки законов цветного зрения и метрических цветовых систем. Аддитивное смешение цветов, кроме того, используется для выявления нарушений восприятия цвета. Например, в аномалоскопе Нагеля на одну половину круга проецируется спектральный желтый (λ = 589 нм), на другую половину — смесь спектрального красного (λ = 671 нм) со спектральным зеленым (λ = 546 нм). Испытуемый должен отрегулировать смешение красного и зеленого так, чтобы полученный в результате смешения желтый цвет нельзя было отличить от спектрального желтого. Здесь применяется уравнение смешивания цветов:

$$a \text{ (красный, 671 нм)} + b \text{ (зеленый, 546 нм)} \approx \approx c \text{ (желтый, 589 нм)}. \quad (8)$$

Знак ≈ показывает приблизительное равенство и не имеет математического значения. Человек с нормальным цветовым зрением в таком уравнении устанавливает коэффициенты для красного примерно 40, для зеленого — примерно 33 относительных единицы.

## *Физиология цветного зрения*

**!** Трихроматическая обработка трех различных систем колбочек сетчатки вытесняется в центральной зрительной системе антагонистическими процессами (контрастные цвета).

**Кривые спектров поглощения и абсолютная чувствительность.** Кривые спектров поглощения отдельных палочек и колбочек были измерены с помощью микроспектрофотометрии (рис. 18.26Б). Кривая поглощения для палочек соответствует кривой для родопсина и согласуется с хорошей аппроксимацией со спектральной чувствительно-

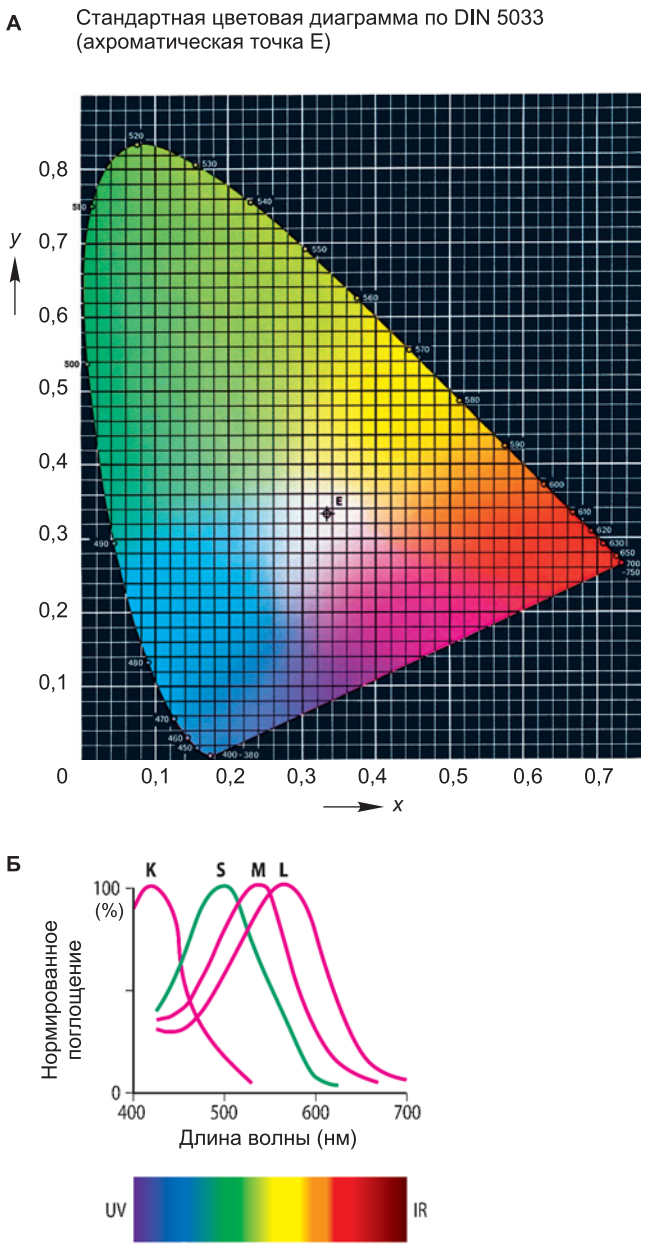



**Рис. 18.26. Стандартная цветовая диаграмма и спектральные кривые поглощения зрительных пигментов колбочек и палочек. А.** Стандартная цветовая диаграмма по DIN 5033. Белая область находится в точке Е. «Основание» «цветного треугольника» образовано пурпурными тонами. Аддитивный смешанный цвет М между двумя любыми цветами А и В находится на линии АВ. Дополнительные цвета находятся на прямой линии, проходящей через белую точку Е. **Б.** Нормированные спектральные кривые поглощения зрительных пигментов трех различных типов колбочек (К — коротковолновые; М — средневолновые; L — длинноволновые) и палочек (S) в сетчатке человека были определены с помощью микроспектрофотометрии. Ниже представлено разложение цветов видимого спектра. Ультрафиолетовое излучение (UV) и инфракрасное излучение (IR) находятся за пределами видимого диапазона

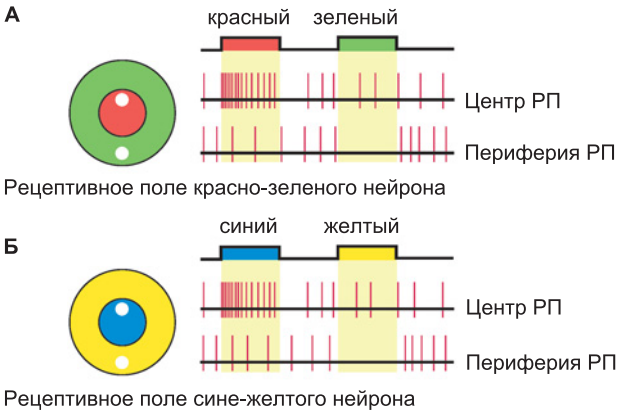



**Рис. 18.27. Схема рецептивных полей двух нейронов противоположных цветов в слое ганглиозных клеток сетчатки или в латеральном коленчатом теле примата, различающего цвета. А.** Нервные клетки системы красный—зеленый. **Б.** Нервные клетки системы синий—желтый. Центр и периферия РП организованы антагонистически

стью скотопического зрения (рис. 18.1). **Три типа колбочек** с различными зрительными пигментами (йодопсины или опсины колбочек; разд. 18.5) соответственно имеют совершенно разные спектральные максимумы поглощения: **К-колбочки** наиболее эффективно поглощают в коротковолновой области при 420 нм («синий»), **М-колбочки** — в средневолновой области при 535 нм («зеленый») и **L-колбочки** — в длинноволновой области при 565 нм («красный»). При сопоставлении L-колбочек с «красным» можно обратить внимание, что его максимум поглощения у человека находится не в красной, а в желтой области спектра. При нормировании кривых поглощения абсолютная чувствительность палочек и колбочек теряется. В действительности абсолютная чувствительность палочек примерно на 2 порядка выше, а чувствительность К-системы примерно на 1,5 порядка ниже, чем чувствительность систем L и M. Вторичные максимумы поглощения палочек, а также средне- и длинноволновых колбочек в ультрафиолетовой области при 350 нм (см. выше) функционально могут быть устранены УФ-блокирующим фильтром оптических сред глаза и поэтому не представлены на рис. 18.26Б.

**Обработка сигнала в сетчатке.** Три различные системы колбочек (K, L, M) функционируют как независимые сенсоры фотопического зрения. Первичный прием сигнала в сетчатке осуществляется, как правило, трихроматически (трихроматическая теория цвета Юнга, Максвелла и Гельмгольца гласит: любой цвет может быть получен смешением трех монохроматических цветов). Свет данной длины волн, однако, поглощается двумя или тремя разными зрительными пигментами с различной эффективностью, и только посредством расчета этой характерной картины поглощения зрительная система получает информацию о длине волн. Сигналы колбочек переключаются на следующие нейроны так, что возникают **нейроны противоположных цветов** (согласно теории противоположных цветов Геринга, посредством смешения пар противоположных цветов — красного—зеленого, синего—желтого и черного—белого — можно также получить любой цвет). В парвоцеллюлярных ганглиозных клетках сетчатки происходит переключение либо сигналов L-колбочек с сигналами M-колбочек на красно-зеленые нейроны, либо антагонистическое переключение сигналов K-колбочек с сигналами L- и M-колбочек вместе на сине-желтые нейроны (**рис. 18.27**). В то же время среди широко распространенных красно-зеленых (рис. 18.27А) и зелено-красных нейронов встречаются *on*- и *off*-нейроны, среди сине-желтых нейронов — синие *off*-клетки с чувствительной к желтому антагонистической периферией (K+/(L – M-) (рис. 18.27Б).

**Рецептивные поля цветочувствительных центральных нейронов.** Рецептивные поля цветочувствительных парвоцеллюлярных нейронов в латеральном коленчатом теле соответствуют РП для ганглиозных клеток сетчатки. Они не цветоспецифичны, поскольку реагируют аналогично на различия в цвете и освещенности. Только в цветочувствительных нейронах первичной зрительной коры (в богатых цитохромоксидазой областях) обнаруживаются действительно цветоспецифичные клетки, двойные нейроны противоположных цветов. Они возникают в результате синаптического переключения на них двух полярных нейронов противоположных цветов и независимо от освещенности реагируют на цветовой контраст между центром и периферией рецептивного поля.

■■■ Нейроны противоположных цветов, например красного и зеленого, характеризуются следующими свойствами в центре и на периферии рецептивного поля: в центре = L+, M–, на периферии = L–, M+. Они реагируют не на увеличение доли красного в освещении, а на контрасты красный—зеленый между центром и периферией.

**Феномены цветовых контрастов.** Если ярко-зеленое кольцо окружает серое пространство, то из-за одновременного цветового контраста оно будет казаться немного красноватым. Когда кольцо исчезает, наблюдатель видит на белом фоне цветной последовательный контраст: красное кольцо, окружающее зеленоватую внутреннюю структуру. Цветные следовые образы появляются в каждом случае в цветовом тоне противоположного цвета.

### *Нарушения цветового восприятия*

! Существуют различные «периферические» нарушения восприятия цвета, которые часто наследуются рецессивно и сцеплены с Х-хромосомой.

**Виды нарушений восприятия цвета.** Нарушения восприятия цвета обусловлены либо патологическим изменением зрительного пигмента, а также обработки сигнала в фоторецепторах и в следующих за ними нервных клетках, либо изменением спектрального коэффициента пропускания диоптрического аппарата. Редко встречаются «центральные» нарушения восприятия цвета в результате повреждения экстрастриарной зрительной коры мозга (разд. 18.11). Различают два больших класса генетически обусловленных периферических нарушений восприятия цвета, трихроматические и дихроматические нарушения цветного зрения.

**Аномалии трихроматического зрения.** Наиболее мягкой формой нарушения восприятия цвета является цветовая аномалия, которая, как правило, наследуется рецессивно и сцеплена с Х-хромосомой. Исходя из этого, мужчины с цветовой аномалией встречаются намного чаще, чем женщины. У таких людей число цветовых валентностей, различаемых трихроматами с цветовой аномалией, уменьшено по сравнению с нормальным восприятием цвета. Коэффициенты $a$, $b$ и $c$ в уравнениях (6) и (8) (см. выше) различны для нормальных и аномальных трихроматов.

**Классификация.** Существует три класса цветовых аномалий: нарушения восприятия красного и зеленого статистически играют наибольшую роль: **протаномалия** (слабое восприятие красного у 1,6% мужчин) и **дейтераномалия** (слабое восприятие зеленого у 4,2% мужчин). При выравнивании цветовых ощущений в аномалоскопе (уравн. (8) человек с протаномалией использует при смешивании цветов больше красного, чем человек с нормальным цветовым восприятием; человек с дейтераномалией, напротив, больше зеленого. **Тританомалия** (слабое восприятие синего) встречается крайне редко (вместе с тританопией 0,0001%), это нарушение в работе «синих» колбочек или системы желтого—синего.

**Дихроматы.** В этом случае наблюдается не просто слабое различение цвета, а отсутствие одного из трех цветовых рецепторов. Наиболее часто встречающиеся формы дихромазии тоже наследуются рецессивно и сцеплены с Х-хромосомой. Цветовое пространство дихроматов благодаря уравн. (6) можно полностью описать через смешение двух первичных цветов. Количество различаемых цветовых валентностей у дихроматов намного меньше, чем у трихроматов. У протанопов (не воспринимающих красный цвет, 0,7% мужчин) и у дейтеранопов (не воспринимающих зеленый цвет, 1,5% мужчин) нарушена система красного—зеленого. Помимо дисфункции пигмента в «красных» или «зеленых» колбочках проявляется также нарушение нейронного переключения в нервных клетках сетчатки. При крайне редко встречающейся рецессивной аутосомной тританопии (отсутствие восприятия синего) путают желтый и синий цвета. Сине-фиолетовая область спектра, как и область между 565 и 550 нм, видится тританопами в зеленых тонах. Скотопическое зрение при описанных нарушениях цветового восприятия, как правило, оказывается нормальным.

**Полная цветовая слепота.** Менее 1 миллионной части населения абсолютно не воспринимают цвета и видят мир примерно так, как человек с нормальным цветовым зрением воспринимает черно-белый фильм. Люди с цветовой слепотой (монохроматы) также часто страдают от нарушения световой адаптации в фотопической области. Порог их ослепления очень низок (нарушение торможения амакринов палочек колбочковыми сигналами; разд. 18.5), и нормальный дневной свет для них неприятен, поэтому они избегают дневного света и часто носят солнечные очки (фотофобия). Поскольку у людей с цветовой слепотой спектральная кривая яркости нормального человека находится в скотопической области адаптации (рис. 18.1), можно предположить, что палочки и колбочки в качестве единственного зрительного пигмента содержат родопсин (рис. 18.11В и 18.26Б).

**Нарушения системы палочек.** Люди с функциональными нарушениями работы палочек не имеют дисфункций цветового восприятия, однако у них ограничена темновая адаптация. Причиной этого нарушения, называемого «куриной» слепотой, может быть недостаток в питании витамина $A_1$, который является предшественником ретиналя, компонента зрительного пигмента (рис. 18.5).

### Коротко

**Цветное зрение**

Наша зрительная система не является физической системой измерения длин световых волн. Цвета и восприятие цвета с самого начала возникают в результате дифференциального расчета сигналов от трех типов колбочек, каждый из которых предпочтительно реагирует на короткие, средние или длинные волны. Отсюда происходят вначале подкорковые нейроны противоположных цветов, а затем — двойные нейроны противоположных цветов в зрительной коре, которые на основе своего антагонистического взаимодействия действительно цветоспецифичны и могут способствовать постоянству восприятия цвета независимо от разных условий освещения. В цветоспецифичной зоне V4 цветовые валентности цветового пространства представлены в разных системах нервных клеток. В мозге цветовая информация рассчитывается и корректируется снова и снова путем сравнения цветов всех объектов в пространстве относительно друг друга. С помощью параметров цветового тона, насыщенности и яркости мы можем воспринимать примерно 2–7 млн различных оттенков цветов. При этом наша зрительная система использует **аддитивное смешение цветов**, которое как физиологический

процесс следует принципиально другим правилам, нежели физическое смешение. При аддитивном смешении цветов белый цвет может возникать, к примеру, путем смешения двух дополнительных цветов и любой желаемый оттенок может быть получен при аддитивном смешении двух или трех цветов.

**Нарушения восприятия цвета**

Существуют различные «периферические» нарушения восприятия цвета. При цветовых аномалиях присутствуют все три типа рецепторов (трихроматизм), но одна из систем работает относительно слабее других (например, длинноволновой тип рецептора при протаномалии, т. е. слабом восприятии красного цвета). При неразличении цветов отсутствует один из типов рецепторов, цветное зрение при этом является дихроматическим, например при цветовой слепоте на красный цвет, называемой протанопией. Полная цветовая слепота проявляется при наличии монохроматических палочек и отсутствии всех типов колбочек. Пациенты гиперчувствительны к дневному свету, поскольку днем они также видят с помощью высокочувствительных палочек. Генетическая информация о средне- и длинноволновых зрительных пигментах находится в Х-хромосоме. Поэтому слабое восприятие и цветовая слепота на красный и зеленый цвета встречаются значительно чаще среди мужчин, чем среди женщин.

## 18.11. Нейрофизиологические основы когнитивных зрительных функций

### *Значение высших зрительных областей*

**!** Ассоциативные и интегративные зрительные области коры головного мозга особенно сильно дифференцировались в филогенезе приматов и человека.

**Зрительные области теменной и височной долей.** Экстрастриарные зрительные области простираются на другие области коры головного мозга (рис. 18.20). Сигналы из ретинотопически организованных элементарных зрительных областей затылочной доли (зоны V2, V3, V3a, V4) передаются в ассоциативные и интегративные зрительные области теменной и височной долей. С каждым нейронным этапом обработки ретинотопическая организация становится все более «свободной», до тех пор пока отдельные рецептивные поля нервных клеток в некоторых ассоциативных и интегративных зрительных областях не займут значительные части фовеального и периферического зрительного поля.

**Специфика ассоциативных зрительных полей.** Зрительные ассоциативные поля отличаются друг от друга по цитоархитектоническому расположению кортикальных клеточных слоев, а также по метаболическим характеристикам и по распределению реакции цитохромоксидазы. Критериями разграничения зрительных полей коры головного мозга служат их связи между собой и с подкорковыми областями мозга, а также специализация нервных клеток, которые только реагируют на определенные признаки зрительного стимула. Для понимания функции зрительных ассоциативных областей важно, что незначительная часть их аксонов проецирует в первичные и вторичные зрительные области коры головного мозга в затылочной доле, что обусловливает постоянную обратную связь и делает возможной эфферентную селекцию потока возбуждения.

**Филогенетическое развитие зрительных областей.** У нечеловекообразных приматов зрительные и глазодвигательные области занимают больше 60% поверхности головного мозга. За последние 2,5 млн лет в филогенезе, т. е. в развитии от *Homo habilis* к *Homo sapiens sapiens*, появились некоторые специфические для человека интегративные зрительные области и, что особенно важно, структуры, которые отвечают за визуально-конструктивные функции (живопись, рисование, черчение трехмерных объектов), пространственное планирование, сложное зрительное распознавание лиц и за восприятие многочисленных невербальных социальных признаков. Новые связи между этими областями неокортекса и лимбической системой (парагиппокампальная извилина, гиппокамп, энторинальная кора и миндалина) участвуют в формировании зрительной памяти и эмоциональной оценке сложных визуальных признаков и визуальной эстетики.

### *«Что» и «где», «куда» и «зачем»?*

**!** За узнавание объектов отвечают ассоциативные поля в нижней части височной доли, за локализацию объектов — ассоциативные области в теменной доле и в префронтальной коре мозга.

**Параллельная обработка.** На **рис. 18.28** представлен принцип «разделения труда» различных областей коры для «высших» зрительных функций (параллельная обработка зрительного сигнала): визуальная идентификация объекта («Что это за предмет?») прежде всего является функцией ассоциативных областей нижней части височной доли. Пространственная локализация предметов и зрительная ориентация («Где находятся или в каком направлении двигаются объекты?»), напротив, являются функцией теменной и лобной ассоциативных областей. Последние осуществляют зрительный контроль произвольных движений («Куда направляется взгляд или хватательное движение?»). Наконец, эмоциональная оценка визуально воспринимаемого предмета («Для чего нужен этот предмет?») преимущественно является

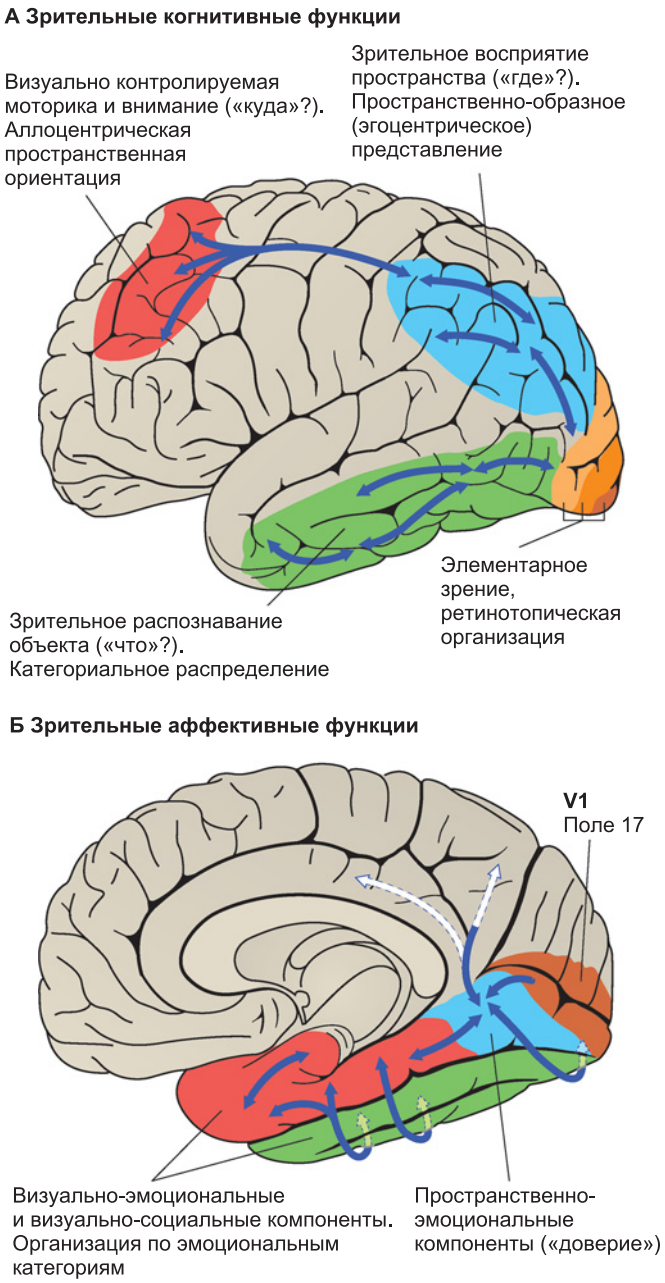



**Рис. 18.28. Схема распределения различных интегративных и когнитивных зрительных функций в коре головного мозга человека.** Внешняя (А), внутренняя (Б) поверхности мозга. **А.** Элементарные зрительные функции локализованы в затылочной доле (*оранжевый*); из нее идут аксоны в нижнюю часть височной доли (*зеленый*), где разворачиваются процессы зрительного распознавания объекта. Связи затылочной области с нижней частью височной доли (*синий*) служат для восприятия пространства, связи этой области с префронтальной корой мозга (*красный*) — для визуально контролируемых движений взгляда, тела и хватательных движений. **Б.** Связи затылочной и височной области через веретенообразную и язычную извилины (*синий*) со структурами лимбической системы (*красные*) служат для обработки эмоциональных компонентов зрительного восприятия функцией вышеупомянутых структур лимбической системы.

**Представление внешнего пространства.** В каждое мгновение, т. е. во время каждого нового периода фиксации, объекты внешнего пространства отображаются в разных участках поля зрения, причем сдвиг изображения на сетчатке зависит от амплитуды саккад и их направления (разд. 18.4). Несмотря на сдвиги изображений на сетчатке, возникающие между периодами фиксации, мы воспринимаем внешнее пространство и его направления неподвижными. Это постоянство восприятия является преимущественно функцией нижней и задней частей теменной доли. Там зрительные сигналы сравниваются с эфферентными копиями моторных команд взора.

Многие нервные клетки теменной зоны 7 у макаки-резус возбуждаются только тогда, когда зрительные образы двигаются в определенных участках внешнего пространства в определенном направлении. Эти нейроны также часто реагируют на движения глаз и визуально контролируемые хватательные движения. Направления внешнего пространства, по-видимому, представлены в таких нейронных сетях в виде векторного изображения. Ретинотопическое отображение поля зрения заменяется при этом пространственно-образным представлением внешнего пространства, которое связано с координатами головы. Это гарантирует постоянство восприятия направления пространства и расстояния до объектов, несмотря на сдвиг изображения на сетчатке.

### *Анализ движений*

> **!** Часть ассоциативных зрительных затылочно-теменных областей коры головного мозга специализируется на обработке сигналов движущихся образов.

**Локализация и связи.** В коре головного мозга в области верхней теменной извилины (*sulcus temporalis superior*) макаки-резуса есть области коры (зоны MT, MST, FST и AST; **рис. 18.29**), в которых многочисленные нейроны особенно сильно реагируют на подвижные зрительные стимулы специфично к направлению. Зона MT (область V5) получает свой основной поток зрительного возбуждения от чувствительных к движению нервных клеток областей V1 (слой 4B), V2 (богатые цитохромодазой широкие полосы) и V3. Кроме того, связи из глубоких слоев верхнего двухолмия передают глазодвигательные сигналы зоне MT через подушку таламуса. Этот экстрастриарный зрительный тракт лежит в основе бессознательного зрительного восприятия (*blindsight*), которое можно обнаружить у пациентов в слепых областях поля зрения.

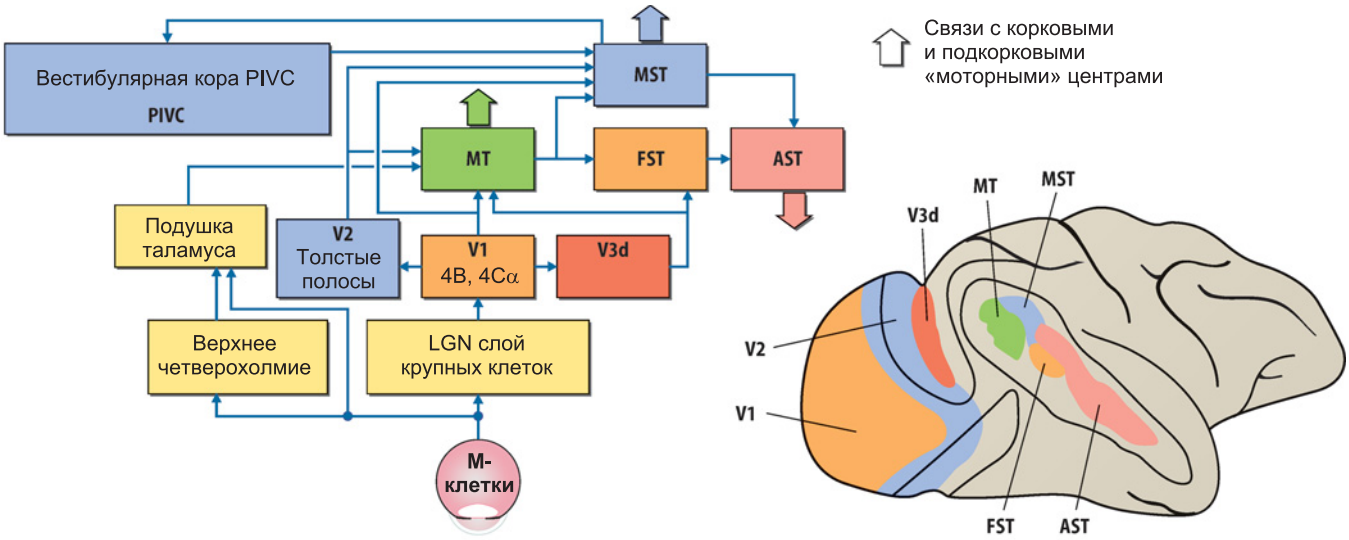



**Рис. 18.29. Схема основных структур коры мозга для зрительного восприятия движения.** Аксоны чувствительных к движению нейронов ретинотопически организованных областей коры V1, V2 и V3 передают информацию в специфичные к движению поля коры головного мозга в области верхней височной борозды (STS; рис. 18.20 и 18.30). Зона MT получает дополнительный глазодвигательный вход через верхнее двухолмие и подушку таламуса

## 18.5. *Геминеглект*

У человека наряду с зоной 7 за восприятие пространства отвечает прежде всего верхняя часть теменной области. Если пациент страдает от одностороннего повреждения мозга в этой области, то он не воспринимает сигналы в контралатеральной повреждению половине окружающего пространства. Этот зрительный геминеглект при повреждениях в области правой теменной доли выражен сильнее, чем в области левой. У человека правая половина коры головного мозга важнее для пространственной ориентации, чем левая, в которой доминируют интегративные области, связанные с языковыми функциями (разд. 12.2).

Зрительный геминеглект относится не только к окружающему пространству, но и к отдельным объектам. От каждого объекта воспринимается только одна сторона. Изображения воспринимаются так, будто присутствует только правая или левая половина объекта. Пациенты с пространственным геминеглектом считают свой видимый мир полноценным, хотя объективно они воспринимают только часть предмета. Пациенты мужского пола, например, во время бритья не замечают отсутствия левой половины лица в зеркале. Они бреют только ту половину лица, которая ипсилатеральна месту повреждения мозга. Художник в автопортрете не рисует контралатеральную по отношению к повреждению мозга сторону или рисует ее очень смутно, однако считает портрет полноценным.

**Функциональная специфичность.** Многие нейроны зоны MT предпочтительно реагируют на небольшие подвижные объекты, двигающиеся на неподвижном фоне. По-видимому, зона MT контролирует и **следящие движения глаз**. Об этом также свидетельствуют проекции T и MST в мостовой центр взора и в ядро зрительного тракта в стволе мозга (NOT; рис. 18.8). Нервные клетки зон MST и FST предпочтительно активируются крупными подвижными зрительными стимулами, например теми, которые используются для запуска оптокинетического нистагма (рис. 18.6E). Крупный подвижный стимул возникает на сетчатке и при активных движениях тела или головы. В этом случае часть нервных клеток в зонах MST и FST также активируется такими подвижными стимулами, если они отслеживаются взглядом и их изображение на сетчатке остается стабильным. Между зоной MST и вестибулярными областями коры головного мозга, которые необходимы для восприятия движений головы в пространстве, существуют двусторонние нейронные связи. Части зоны AST (*anterior superior temporal*) получают мультимодальные зрительные, слуховые и соматосенсорные входы (рис. 18.29).

## 18.6. *Акинетопсия, агнозия движения*

У пациентов, страдающих от описанных двусторонних повреждений зон MT и MST, ухудшена способность воспринимать движения в окружающем пространстве (**акинетопсия**, **агнозия движения**). Пациенты также сообщают о снижении стабильности видимого мира при самостоятельных движениях, что указывает на нарушение «расчета» между сигналами эфферентных копий моторных команд взора и тела и афферентными зрительными сигналами о движении.

**Расположение MT и MST у человека.** У человека зоны MT (V5) и MST расположены в переходной области между затылочной и теменной долями в коре головного мозга. Увеличение регионального церебрального кровотока в этих областях при зрительной стимуляции движущимся раздражителем указывает на увеличение нейронной активности. Блокада этой области посредством транскраниальной магнитной стимуляции коры головного мозга прерывает восприятие движений.

## *Распознавание объектов*

**!** В нижней части височной доли имеются обширные ассоциативные зрительные области, которые участвуют в распознавании объектов.

**Нейронная специфичность.** Интегративные зрительные области (зоны PIT, CIT и AIT; рис. 18.20) в нижней части височной доли (IT; **рис. 18.30**) приматов функционально подразделяются на небольшие блочные зоны. Тысячи нервных клеток в небольшом блоке реагируют относительно едино на определенные компоненты формы (сложные углы, звездчатые структуры, цветные полосы, контуры определенных кривых и формирующие контуры множественные контрасты), а также на элементарные формы, наподобие лица или рук. Активный процесс распознавания объектов соответствует когерентной активации обширных нейронных сетей из нервных клеток, каждая из которых представляет различные элементарные визуальные свойства видимого объекта. Эти реакции подвержены также влиянию процессов обучения, т. е. предшествующего опыта распознавания видимых объектов. Нижняя часть височной доли поэтому является структурой, в которой осуществляется распознавание объекта в контексте предшествующего зрительного опыта.

### 18.7. *Агнозия объекта*

У человека области, отвечающие за зрительное распознавание объекта, расположены в нижней части затылочно-височной переходной области и в задней части височной доли. Двусторонние повреждения в этих областях приводят к зрительной агнозии объекта: пациент распознает положение объекта в пространстве, но не идентифицирует сам объект, как стул, стол, кружку или сложный аппарат. Пациенты не могут узнавать объекты только зрительно, тактильное или слуховое узнавание объекта, как правило, возможно.

**Узнавание лиц.** Особенно важным классом зрительных сигналов являются лица себе подобных, поскольку они позволяют наиболее просто идентифицировать друг друга. Мимика и жесты представляют собой важные компоненты невербальной визуальной коммуникации. У человека и, вероятно, у других высших приматов должна быть изучена большая часть этих функций. Визуальное распознавание социальных сигналов, таких как выражение лица, мимические движения или жесты, осуществляется специализированной нейронной сетью нижней части височной доли (рис. 18.30А). Клетки избирательно реагируют на лица или мимические движения (рис. 18.30Б). У макаки-резус были обнаружены нервные клетки, которые лучше

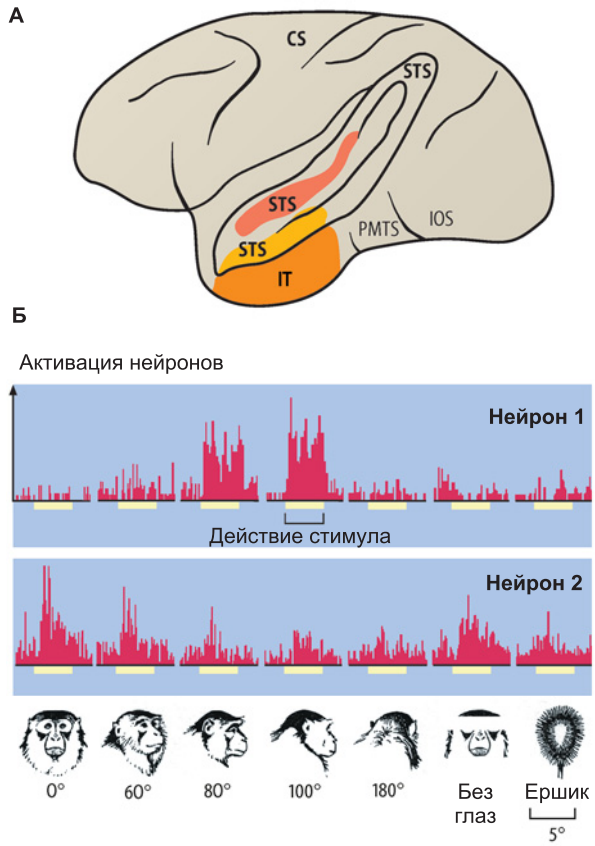



**Рис. 18.30. Лица — это стимулы, которые активируют специфические зрительные нейроны. А.** У макак-резусов отмечены области коры головного мозга, где с помощью микроэлектродов были обнаружены небольшие разбросанные участки, в которых многочисленные нервные клетки особенно хорошо реагируют на зрительные стимулы в виде лица. STS — верхняя теменная борозда, SC — центральная борозда, IOS — нижняя затылочная борозда, PMTS — задняя медиальная затылочная борозда, IT — нижняя височная кора. **Б.** Активность двух нейронов из «лице-специфических» областей коры головного мозга изменяется при предъявлении животному каждые 2,5 с изображений лиц в разных положениях (*белые горизонтальные полосы*). Нейрон 1 наиболее сильно активировался при предъявлении лица обезьяны, на 5° отклоняющегося от положения профиля, тогда как нейрон 2 активировался при предъявлении лица обезьяны анфас. Удаление глаз с изображения лица привело к относительно небольшим изменениям. Напротив, предъявление ершика вместо лица вызвало лишь слабую активацию нейронов

реагировали на человеческие лица, чем на лица обезьян, и в частности сильнее на лица людей, которые были знакомы животным, чем на незнакомые лица. В электроэнцефалограмме человека могут регистрироваться связанные с событиями потенциалы, содержащие компоненты, которые можно рассматривать как специфические для лица (рис. 18.23).

### 18.8. *Прозопагнозия*

В человеческом мозге сигналы, необходимые для невербальной социальной коммуникации, из нижней части височной доли проводятся в веретеновидную извилину, расположенную на медиальной поверхности мозга в височно-затылочной переходной области, и в относящуюся к лимбической системе парагиппокампальной извилине. Если пациент страдает от двустороннего повреждения этих областей мозга в мезиальной височно-затылочной переходной области, то возникает прозопагнозия: пациент все еще может распознавать лица как комбинацию глаз, носа, рта и ушей, однако не может отличить людей друг от друга. Все лица кажутся ему похожими, их индивидуальность для него отсутствует. Пациент узнает ранее знакомого ему человека по голосу. В зависимости от степени поражения прозопагнозия может включать нарушение понимания мимики и жестов других. Пациенты, страдающие от прозопагнозии, иногда испытывают странное изменение восприятия лиц других людей, которые видятся им совершенно искаженными или измененными.

**Чтение.** Чтение, специфичная для человека высшая зрительная функция мозга, может быть нарушено описанными выше повреждениями (см. 18.9). Поскольку чтение в узком смысле относится к изобретениям ранней ступени человеческой культуры, но не старше 6000 лет (**протошумерская клинопись**), следует предположить, что чтение и письмо задействовали те области мозга, которые филогенетически оказались намного старше и служили нашим неграмотным предшественникам для других целей. Когнитивной функцией, связанной с чтением, является визуальное распознавание объектов *pars pro toto* (как части вместо целого), т. е. способность из части выводить целый предмет. Это узнавание части вместо целого играло у людей важную роль на ранних ступенях развития культуры при распознавании природных символов, например чтении следов или визуальной оценке съедобности фруктов.

### 18.9. *Расстройства чтения*

После повреждения во внутренней области **левой угловой извилины** пациенты больше не могут читать слова (**вербальная алексия**) или даже распознавать буквы (**литеральная алексия**). При чистой алексии пациент все еще может писать, однако не способен прочитать написанное им самим (**алексия без аграфии**). Если повреждение мозга затрагивает **угловую** или **огибающую извилину**, то алексия, как правило, сопровождается неспособностью писать (**аграфия**). Повреждение в области премоторной коры головного мозга в левой лобной доле может выборочно приводить к **аграфии без алексии**.

Способность читать **идеографическое письмо** (например, китайские иероглифы или кандзи в японском языке) незначительно затрагивается при описанном повреждении левой угловой извилины. Алексия для этих типов письменности возникает при повреждении **правой угловой извилины**. Такое наблюдение указывает на то, что эти специфичные для человека функции неокортекса в значительной степени зависят от обучения в детстве и подростковом возрасте.

Способность к чтению и письму также нарушена при различных видах **афазий** (разд. 12.2). Однако в этом случае алексия обусловлена не нарушением зрительно-когнитивных механизмов, а нарушением понимания речи в более узком смысле.

**Кортикальная локализация.** С помощью измерения регионального церебрального кровотока (разд. 8.4) можно было бы показать, что при чтении происходит особенно сильная активация в области угловой извилины (*gyrus angularis*) и огибающей извилины (*gyrus cicumflexus*) в левом полушарии мозга.

## *Восприятие цвета*

**!** В веретеновидной извилине (*gyrus fusiformis*) затылочной коры человека, гомологичной области V4 мозга обезьяны, в большом количестве локализованы цветоспецифичные нервные клетки.

**Цветоспецифичная зона V4.** Предположительно, цветовое пространство представлено в паттернах возбуждения нейронов экстрастриарной зрительной зоны V4, где находятся многие цветоспецифичные клетки, реакции которых указывают и на описанное в разд. 18.10 постоянство восприятия цвета. Цветоспецифичные клетки могут интегрировать реакции двойных нейронов противоположных цветов на широких областях поля зрения и, таким образом, обеспечивают независимость цветового восприятия от изменения условий освещения во всем поле зрения. Повреждение зоны V4 у макаки-резус приводит к потере цветового постоянства при сохранении способности различать свет различных длин волн. Часть нервных клеток в зоне V4 макаки-резус очень специфично реагирует на небольшую часть цветового пространства (разд. 18.10) или на определенные цветные контуры. Зона V4 выполняет важную функцию при восприятии объекта, используя характерные для определенных объектов цвета.

**Расположение V4 у человека.** Область коры головного мозга человека, гомологичная зоне V4 коры головного мозга макаки-резус, расположена на медиальной затылочной поверхности в области фузиформной извилины (*gyrus fusiformis*), которая снабжается ветвями задней мозговой артерии. Область фузиформной извилины, важная для восприятия цветов поверхностей, связана с левой угловой извилиной (обозначение цветов) и с лимбической системой через парагиппокампальную извилину (эмоциональное значение цветов).

### *Эмоциональные компоненты зрения*

**!** Эмоциональные компоненты зрительного восприятия преимущественно связаны с функциями структур лимбической системы.

**Зрение и эмоции.** Как почти все ощущения и восприятия, визуальная среда тоже влияет на наше мгновенное настроение (разд. 11.1). Социальное поведение человека управляется невербальными сигналами (распознавание мимики и жестов). Некоторые зрительные образы (например, эротические сигналы, схема детского лица) часто напрямую вызывают эмоциональные реакции. То же самое касается зрительного восприятия пищи и напитков. У голодного человека при рассматривании пищи текут слюнки. Даже стимулирующее аппетит действие красиво оформленного и сервированного стола указывает на сопутствующую эмоциональную реакцию зрительного восприятия.

**Эмоциональное значение пространства.** Влияние пространства на субъективное настроение тоже указывает на визуально-эмоциональную связь: чувство угрозы при прохождении через узкий овраг (а также через образованные многоэтажными домами «ущелья» в больших городах) или головокружение при нахождении на большой высоте у многих людей связаны с чувством страха. У некоторых людей ощущение страха обусловлено большими открытыми пространствами (агорафобия), у других, напротив, очень тесные пространства вызывают симптомы клаустрафобии.

## 18.10. *Центральные нарушения восприятия цвета*

Повреждения затылочной коры головного мозга приводят к нарушениям цветного зрения, которые связаны с полем зрения; при повреждениях теменной доли коры мозга, напротив, происходят изменения в категориальном порядке восприятия цветов. Изолированное нарушение в области веретеновидной извилины при окклюзии определенных ветвей задней мозговой артерии приводит к **кортикальной гемиахроматопсии**: контралатеральная повреждению половина поля зрения воспринимается только в черно-белых тонах, тогда как в ипсилатеральной половине сохраняется цветное зрение. Двустороннее повреждение вызывает кортикальную ахроматопсию. Пациенты видят весь мир только в серых тонах. Согласно сказанному выше, зачастую они страдают и от прозопагнозии.

Зона V4 человека связана с угловой извилиной левой половины мозга. Пациенты с повреждениями этих связей или угловой извилины с трудом соотносят друг с другом цвета и объекты. Нарушается категориальный порядок цветового пространства, и нередко утрачиваются правильные наименования цветов (цветовая аномалия). У этих пациентов нельзя выявить ни одно из вышеописанных «периферических» нарушений цветового восприятия. Они, например, правильно настраивают уравнения смешения цветов в аномалоскопе. Тем не менее такие люди страдают от тяжелого нарушения узнавания цветов и соотнесения объектов с типичными для них цветами (помидор красный, банан желтый).

**Нейронные связи.** Эмоциональные компоненты зрительного восприятия опосредуются нейронными связями между ассоциативными и интегративными зрительными областями и структурами лимбической системы. В таких лимбических структурах, как миндалина, гиппокамп и энторинальная кора (разд. 11.2), обрабатываются зрительные сигналы, служащие для социальной координации, потребления пищи и ее распознавания, пространственного мышления, а также общей зрительной памяти (рис. 18.28).

### Коротко

**Нейрофизиологические основы когнитивных зрительных функций**

Около 60% площади коры головного мозга занято зрительными и глазодвигательными полями, высшие зрительные области расположены в затылочной и нижней височной коре. Высшие зрительные функции осуществляются различными областями коры по принципу разделения труда: в специализированных зонах происходит параллельная обработка распознавания пространства, движений и объектов.

Анализ пространства и движений осуществляется в основном в теменных зрительных и глазодвигательных зонах. Здесь формируется ответ на вопрос «Где?» и обрабатывается зрительная информация для выполнения целенаправленных действий. Внешнее пространство представлено в затылочной коре. Специфическое восприятие движения осуществляется затылочно-теменными областями коры головного мозга MT/V5, MST и FST. Эти области связаны с центрами моторики взора в стволе мозга для сознательного управления произвольными движениями глаз, а также проецируют в области, которые участвуют в подготовке движений рук. Распознавание объектов у человека и других высших приматов осуществляется в затылочно-теменной

переходной области и в нижней части затылочной доли. Здесь на первом плане стоит восприятие и формируется ответ на вопрос «Что?». Специфическое узнавание лиц происходит в нижней части височной доли (фузиформная и парагиппокампальная извилины) и в лимбических структурах мозга. Идентификацию абстрактных зрительных символов при чтении осуществляет угловая извилина. Левая угловая извилина отвечает за алфавитные письменные системы, правая — за идеографические письменные системы (например, китайские иероглифы).

Соотнесение цветов с объектами обусловлено связями зоны V4 с угловой извилиной в затылочно-теменной переходной области. Нейронные механизмы этих областей в значительной степени зависят от процессов обучения, и обработка в конечном счете приводит к областям, которые занимаются процессами обучения и памяти (энторинальная кора, парагиппокампальные и гиппокампальные структуры, лимбическая система). Здесь мы также обнаруживаем связи для эмоциональных компонентов зрения (схема детского лица и др.).

## Литература


Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (Hrsg) (2009) Neurowissenschaften, 3. Aufl. Spektrum, Heidelberg

Chalupa LM, Werner JS (Hrsg) (2004) The Visual Neurosciences, vol 1–2, MIT Press, Cambridge, MA London

Grehn F (2008) Augenheilkunde, 30. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Grüsser O-J, Landis T (1991) Visual agnosias and other disturbances of visual perception and cognition, vol XII. In: Cronly-Dillon JR (ed) Vision and visual dysfunction. Macmillan, London

Hartje W, Poeck K (Hrsg) (2006) Klinische Neuropsychologie, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart New York

Huber A, Kömpf D (Hrsg) (1998) Klinische Neuroophtalmologie. Thieme, Stuttgart New York

Kandell ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) (2000) Principles of neural science,4th edn. McGraw-Hill, New York

Milner AD, Goodale MA (2006) The Visual Brain in Action, 2th edn. Oxford Univ Press, Oxford New York

Purves D, Lotto RB (2003) Why we see what we do — an empirical theory of vision. Sinauer, Sunderland, MA

Zeki S (1993) A vision of the brain. Blackwell, Oxford

# Глава 19

# Вкус и обоняние

*Ханс Хатт*

## Введение

48-летняя Т. К. на приеме у врача пожаловалась, что около 3 недель не ощущает вкуса во время приема пищи. Изучение анамнеза показало, что эти симптомы появились после тяжелой гриппозной инфекции, сопровождающейся гнойными выделениями из носа. В результате обследования носовой полости и слизистой оболочки носа не было выявлено патологии. Проверка обоняния у пациентки показала его утрату (аносмия). Последующая проверка вкусовых ощущений, однако, не выявила никакой патологии. Исходя из этого был поставлен диагноз: аносмия, вызванная аденовирусом или вирусом гриппа. Эта тяжелая необратимая форма осложнения наблюдается в 1–2% случаев заболевания гриппом вместе с сильным насморком.

## 19.1. Строение органов вкуса и их связь с центральными структурами

### *Строение органов вкуса*

**!** На языке располагаются характерные для чувствительных клеток структуры, а именно вкусовые сосочки и почки; в их мембране находятся рецепторные белки.

**Вкусовые сосочки.** Морфологически различают три типа вкусовых сосочков (**рис. 19.1**А):

- 200–400 грибовидных сосочков (*papillae fungiformes*) рассеяны по всей поверхности и представляют самую многочисленную группу;
- 15–20 листовидных сосочков (*papillae foliantae*) располагаются на задней стороне языка и имеют вид плотно сложенных складок;

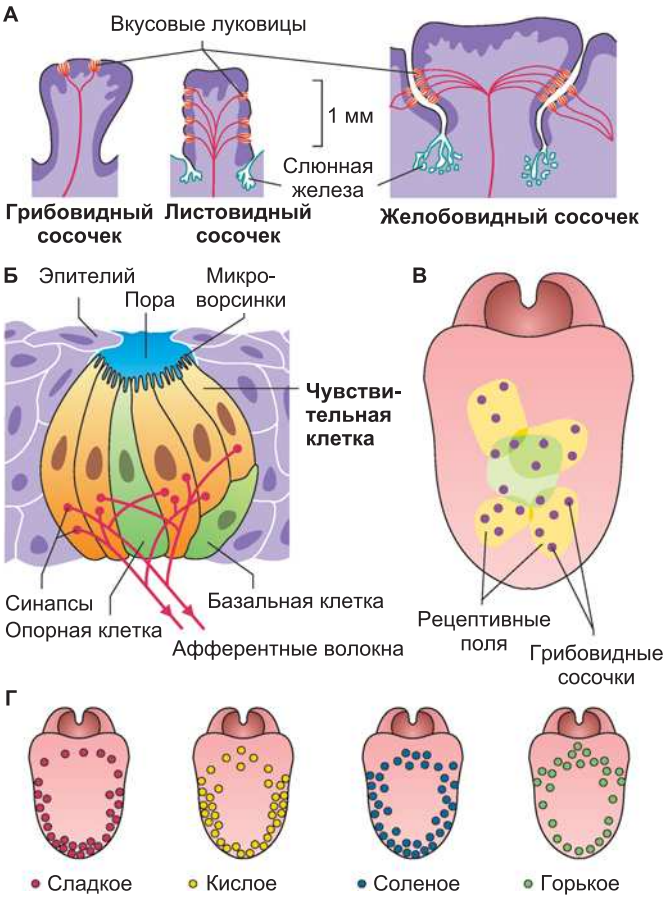



**Рис. 19.1. Структура и локализация вкусовых рецепторов. А.** Три типа вкусовых сосочков. **Б.** Строение и иннервация вкусовой почки, которая выдается в заполненную жидкостью пору. Каждая чувствительная клетка обычно иннервируется несколькими афферентными волокнами черепного нерва. **В.** Рецептивные поля на языке. Отдельные афферентные нервные волокна имеют вытянутые, пересекающиеся друг с другом области иннервации, которые охватывают несколько грибовидных сосочков. **Г.** Предпочтительная локализация рецепторов четырех вкусов на языке человека

- 7–12 крупных желобовидных сосочков (*papillae vallatae*) расположены прежде всего на границе с корнем языка.

Мелкие нитевидные сосочки (*papillae filiformes*) покрывают остальную поверхность языка и обладают только тактильными функциями.

**Вкусовые почки.** Вкусовые почки находятся на стенках и углублениях сосочков (рис. 19.1Б) и достигают у человека 30–70 мкм в высоту и 25–40 мкм в диаметре. Их общее число у взрослого достигает 2000–4000; желобовидные сосочки обычно содержат более 100 вкусовых почек, листовидные сосочки — приблизительно 50, а грибовидные — только 3–4. С возрастом их число незначительно сокращается. Наряду с опорными и базальными клетками каждая вкусовая почка содержит 10–50 чувствительных клеток, которые расположены, как дольки в апельсине. Над ними под поверхностью эпителия возникает воронка, наполненная жидкостью (пора).

**Вкусовые рецепторные клетки.** Они являются модифицированными эпителиальными клетками. Их длинное узкое клеточное тело на своих апикальных концах имеет тонкие пальцевидные дендритные отростки, или микроворсинки, которые значительно увеличивают площадь поверхности (рис. 19.1В). Базолатеральная часть связана с соседними клетками плотными контактами. В мембране микроворсинок находятся ответственные за восприятие раздражения вкусовые рецепторы, которые с химической точки зрения являются белками.

### *Связь вкусовых рецепторных клеток с центральными структурами*

**!** Вкусовые рецепторные клетки представляют собой вторично чувствующие рецепторы, не имеющие собственного аксона; они иннервируются приходящими (афферентными) волокнами черепных нервов через химические синапсы.

**Иннервация.** Желобовидные и листовидные сосочки преимущественно иннервируются языкоглоточным нервом (IX черепной нерв); грибовидные сосочки — лицевым нервом (VII черепной нерв), через барабанную струну, проходящую через среднее ухо (нарушение вкусовых ощущений при воспалении уха или параличе лица). На одной вкусовой почке могут оканчиваться до 50 волокон. К чувствительным клеткам в некоторых почках области неба и гортани тянутся волокна блуждающего (X) и тройничного нерва (V черепного нерва). Каждое нервное волокно во вкусовой почке с помощью своих ответвлений может иннервировать несколько чувствительных клеток, так что зачастую к отдельным рецепторным клеткам подходит несколько нервных волокон. Этот характер иннервации сохраняется и при еженедельном обновлении клеток.

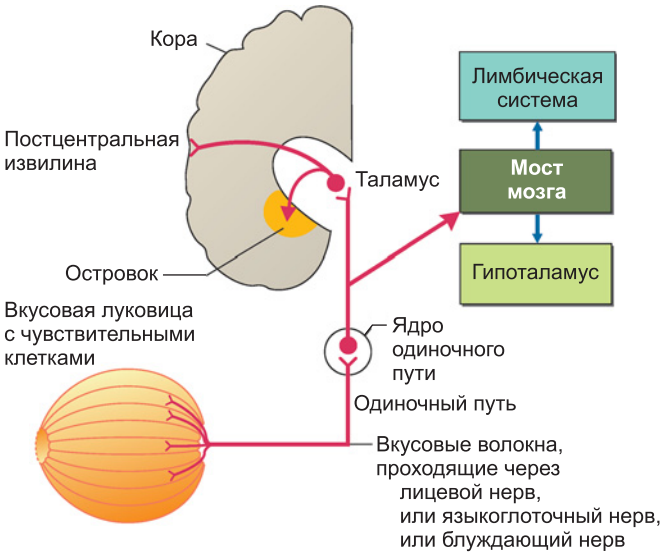



**Рис. 19.2. Связь вкусовых рецепторных клеток с центральными структурами.** Схема центральных связей вкусовых почек с мозгом. Они проецируют информацию в различные области коры головного мозга, а также в лимбическую систему и гипоталамус

**Связи с центральными структурами.** Все афферентные волокна вкусовой системы собираются в одиночном пути (*tractus solitarius*) (**рис. 19.2**) и оканчиваются в одиночном ядре продолговатого мозга (ядро одиночного пути, *nucleus solitarius*). Число начинающихся в продолговатом мозге вторичных нейронов вкусового канала намного меньше, чем число чувствительных клеток (конвергенция!). Их аксоны разделяются следующим образом:

- Часть волокон объединяется с медиальным лемниском (*lemniscus medialis*) и вместе с каналами других модальностей (боль, температура, тактильные ощущения) заканчиваются в определенных релейных ядрах вентрального таламуса (*nucleus ventralis posteromedialis*). Здесь происходит переключение на третий нейрон. Оттуда информация о проекциях вкусовых ощущений передается на основание постцентральной извилины (*gyrus postcentralis*), где расположены сенсомоторные зоны.
- Другая часть волокон, минуя таламус, проецируется на гипоталамус, миндалину и концевую полоску, где соединяется с общими проекционными областями обонятельных каналов. Эти связи особенно важны для эмоциональных компонентов вкусовых ощущений.

**Коротко**

**Строение органов вкуса**

Структурами, несущими вкусовые рецепторные клетки, являются вкусовые почки, которые расположены повсюду на стенках и в углублениях

вкусовых сосочков. Анатомически можно выделить четыре разных типа сосочков, которые снабжены различным числом вкусовых почек.

**Связь вкусовых рецепторных клеток с центральными структурами**

Вкусовые рецепторные клетки являются вторично чувствующими рецепторами, т. е. не имеют нервных отростков. Они иннервируются афферентными волокнами черепных нервов, которые передают информацию ядру одиночного пути в продолговатом мозге. Оттуда волокна тянутся к постцентральной извилине и гипоталамусу, где соединяются с проекционными областями обонятельных каналов (**табл. 19.1**).

## 19.2. Вкусовые качества и обработка сигнала

### *Вкусовые качества*

**!** Различают четыре основных вкуса, для которых трудно выявить топографическое распределение на поверхности языка.

**Основные вкусы.** У человека есть четыре первичных вкусовых ощущения: сладкое, кислое, соленое и горькое (**табл. 19.2**). Многие вкусовые раздражители имеют смешанные свойства, которые состоят из нескольких основных качеств, например кисло-сладкое.

**Таблица 19.1.** Морфологические и физиологические различительные признаки между обонянием и вкусом

| | **Вкус** | **Обоняние** |
|---|---|---|
| Сенсоры | Вторично чувствующие рецепторы | Первично чувствующие рецепторы V (IX и X) черепного нерва |
| Расположение сенсоров | На языке | В носовой полости и полости глотки |
| Афферентные мозговые нервы | N. VII, N. IX (N. V, N. X) | N. I (N. V, N. X) |
| Структуры в центральной нервной системе | 1. Продолговатый мозг.<br>2. Вентральный таламус.<br>3. Кора (*gyrus postcentralis*) связи с гипоталамусом | 1. Обонятельная луковица (*bulbus olfactorius*).<br>2. Конечный мозг (*area praepiriformis*) связи с лимбической системой, гипоталамусом и орбитофронтальной корой |
| Адекватный стимул | Молекулы органических и неорганических веществ, обычно нелетучих; источник раздражения вблизи или в прямом контакте с органом чувств | Молекулы почти исключительно органических, летучих соединений в форме газа переходят в жидкую фазу только в рецепторах; источник раздражения обычно находится на большем расстоянии |
| Число качественно различимых раздражителей | Низкое, 4 основных свойства | Очень высокое (до тысяч), многочисленные трудно разделимые классы свойств |
| Абсолютная чувствительность | Ограниченная (обычно в области миллимолярных концентраций) | Для некоторых запахов очень высокая (от наномолярных до фемтомолярных концентраций; у насекомых достигает нескольких молекул вещества на клетку) |
| Биологическая характеристика | Рецепторы ближнего действия. Контроль качества, потребления и переработки пищи (рефлексы слюноотделения) | Рецепторы ближнего и дальнего действия. Контроль окружающей среды (гигиена), контроль качества пищи; у животных также поиск пищи, коммуникация, размножение, сильная эмоциональная оценка |
| Число рецепторов | Сладкое: 3 рецепторных белка, связанных с G-белком.<br>Горькое: примерно 35 белковых рецепторов, связанных с G-белком.<br>Кислое и соленое: на каждый вкус — по одному ионотропному рецепторному белку | Примерно 350 различных рецепторных белков, связанных с G-белками |

**Таблица 19.2.** Классификация основных вкусов у людей и эффективность их восприятия

| Вкус | Вещество | Порог (моль/л) |
|---|---|---|
| Горький | Сульфат хинина | 0,000008 |
| | Никотин | 0,000016 |
| Кислый | Соляная кислота | 0,0009 |
| | Лимонная кислота | 0,0023 |
| Сладкий | Сахароза | 0,01 |
| | Глюкоза | 0,08 |
| | Сахарин | 0,000023 |
| Солёный | NaCl | 0,01 |
| | $CaCl_2$ | 0,01 |

В настоящее время обсуждается существование щелочных и металлических вкусов. Также, согласно новым данным, существует вкусовое ощущение глутамата (натриевая соль), вкус умами.

### *Топография*

До недавнего времени полагали, что возможно точное распределение определенных сенсорных зон на языке, соответствующих разным вкусовым качествам: рецепторы кислого и соленого расположены преимущественно по краю языка, рецепторы сладкого — на кончике (рис. 19.1Г). Между тем известно, что это разделение на зоны основывается на ошибочной интерпретации изображения в публикации Гэнига в 1901 г. Там было показано, что между различными зонами поверхности языка есть лишь небольшие процентные различия в чувствительности к разным вкусовым качествам, за исключением ощущения горького вкуса, которое, как правило, локализуется на корне языка (рис. 19.1Г, *справа*). Однако таким образом выражается только вероятность, а не исключительность; и с помощью кончика языка тоже можно ощущать горькое.

### *Периферическая обработка сигнала*

**!** Каждый сосочек чувствителен к нескольким вкусам; кодирование информации о вкусе осуществляется с помощью изменения реакционного профиля чувствительных клеток.

**Чувствительность.** Как правило, отдельные вкусовые рецепторные клетки реагируют на один или несколько вкусов путем деполяризации или гиперполяризации. При увеличении концентрации вещества клетка возбуждается пропорционально до тех пор, пока не будет достигнуто плато (например, у NaCl насыщение наступает при 0,5–1 ммоль/л). Изменение потенциала вызывает высвобождение медиатора в синаптическую щель между рецепторной клеткой и центральным нейроном, что приводит к изменению частоты генерации потенциалов действия в спонтанно активном афферентном нервном волокне (**рис. 19.3**А). Исходя из этого, от клетки к клетке выявляются соответствующие спектры реакций (вкусовой профиль) на четыре основных вкуса. Изменение частоты генерации потенциалов действия коррелирует с логарифмом концентрации вещества в соответствии с законом Вебера–Фехнера.

**Специфичность.** На рис. 19.3Б показано, что существуют специфические для клеток различия в чувствительности к основным свойствам, например клетка, которая наиболее чувствительна к сладкому, в меньшей степени чувствительна к кислому, соленому и горькому. Другая клетка будет иметь другой спектр чувствительности. Этот специфичный для каждого вкуса профиль возбуждения в разных группах волокон несет информацию о вкусовых качествах пищи. Наряду с этим имеется большое число рецепторных клеток и нервных волокон (>50%), которые специфичны только для одного вкуса. Общий уровень возбуждения всех соответствующих волокон содержит информацию об интенсивности стимула, т. е. о концентрации вещества.

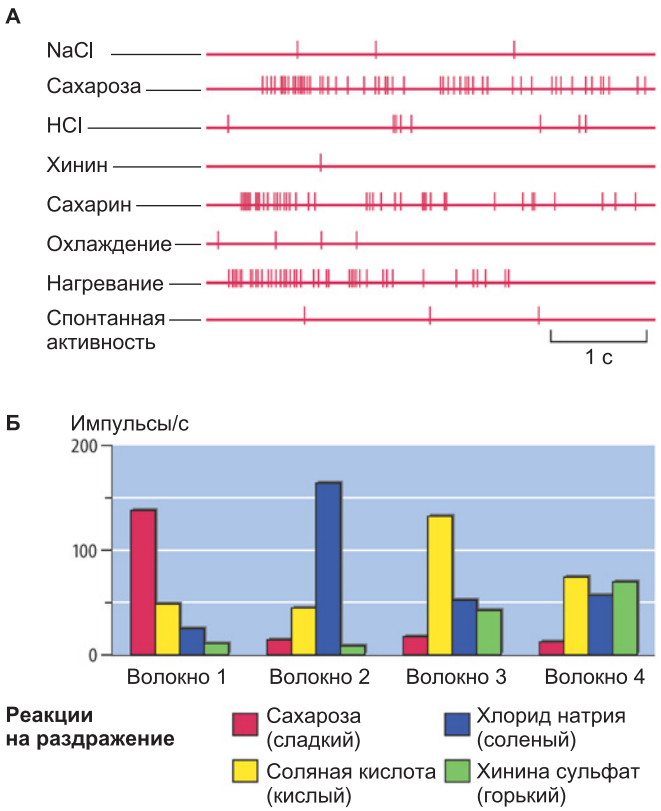



**Рис. 19.3. Функциональный анализ вкусовых рецепторных клеток. А.** Оригинальные записи нервных импульсов отдельных афферентных волокон лицевого нерва крысы после раздражения вкусовых почек с помощью веществ с различными вкусами. **Б.** Ответы четырех различных вкусовых нервных волокон барабанной струны крысы. Каждое нервное волокно реагирует на все четыре класса вкусовых стимулов, однако с различной чувствительностью (вкусовой профиль)

### *Центральная обработка сигнала*

**!** Вкусовые профили сохраняются на различных уровнях центральных проекций; большинство нейронов вкусового канала не различаются по свойствам от периферии к коре.

**Рецептивные поля.** Как уже было упомянуто, отдельные нервные волокна одновременно иннервируют несколько рецепторных клеток, даже находящихся в разных вкусовых почках, которые, предположительно, различаются по спектрам реакции.

Это означает, что спектры реакций афферентных нервных волокон несут сенсорную информацию от многочисленных рецепторных клеток и формируют пересекающиеся, более крупные области, называемые рецептивными полями (рис. 19.1В).

**Кодирование.** Итак, из имеющихся данных об активности отдельного афферентного волокна нельзя извлечь однозначную информацию о вкусе и концентрации вещества. Только сравнение профилей возбуждения нескольких волокон может дать эту информацию (рис. 19.2Б).

Характеристики вещества, вызывающего раздражение (вкус и концентрация), кодируются в мозге таким образом, что формируются комплексные, но характерные паттерны возбуждения большого числа одновременно, но по-разному реагирующих нейронов. Мозг человека в состоянии дешифровать этот код путем распознавания паттернов и, таким образом, идентифицировать потом вид вещества-раздражителя и его концентрацию.

### *Молекулярные механизмы распознавания вкуса*

**!** Четырем основным вкусам соответствуют специфические рецепторы, которые активируются веществами-раздражителями определенной молекулярной структуры.

**Трансдукция.** Первым шагом в преобразовании химического стимула в электрическую реакцию сенсорной клетки, трансдукции, является взаимодействие между вкусовыми молекулами и рецепторными белками на мембране рецепторной клетки. Это приводит к изменению проницаемости мембраны посредством активации ионных каналов, из-за чего, в свою очередь, происходит выброс медиатора и, следовательно, возбуждение афферентных нервных волокон (генерация потенциалов действия).

**Кислый вкус.** В химии кислота определяется как вещество, которое высвобождает или генерирует ионы водорода ($H^+$-ионы, или протоны), обеспечивающие кислый вкус (pH < 3,5); интенсивность его увеличивается вместе с концентрацией ионов $H^+$. Нейтрализация устраняет кислый вкус. Кроме того, большую роль играет длина углеродной цепочки. В мембране микроворсинок можно обнаружить три типа канальных белков, являющихся рецепторами кислого вкуса (**рис. 19.4**А) — амилоридчувствительный натриевый канал и активируемый гиперполяризацией, модулируемый с помощью циклических нуклеотидов катионный канал, а также представитель так называемого TRP-семейства каналов (PKD2L1). В присутствии кислоты мембранный потенциал становится более положительным и клетка деполяризуется.

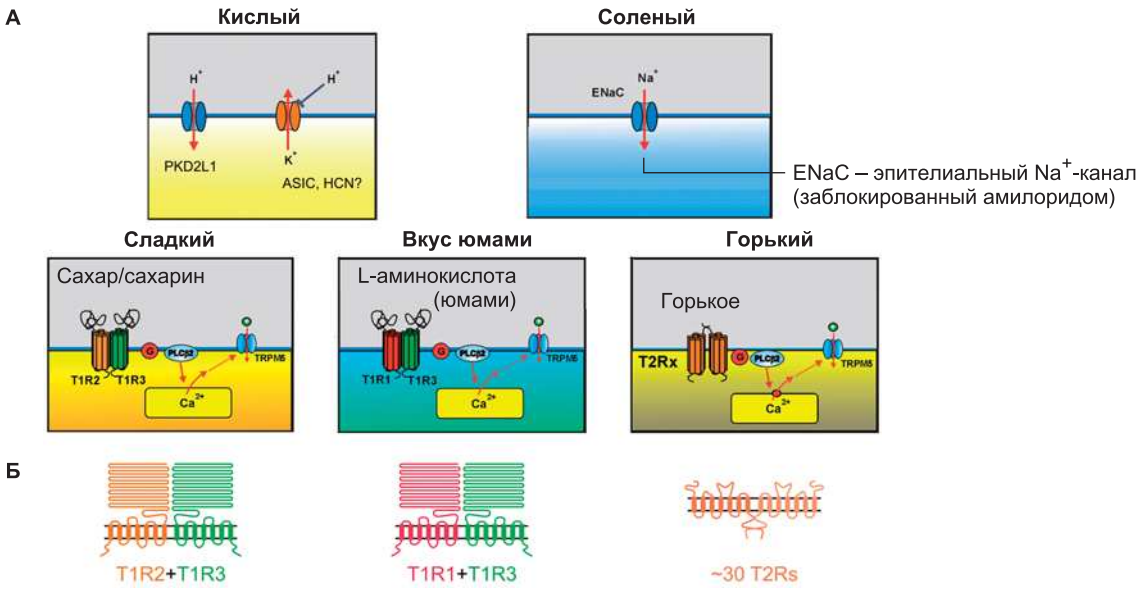



**Рис. 19.4. Трансдукция сигнала во вкусовых рецепторах.** Молекулярные процессы трансдукции реакции на кислые и соленые вещества **(А)**, а также на горькие и сладкие вкусовые стимулы **(Б)** в электрический ответ клетки

**Соленый вкус.** Все вещества с соленым вкусом являются кристаллическими растворимыми в воде солями, которые при растворении распадаются на катионы и анионы (например, поваренная соль на $Na^+$ и $Cl^-$). Как катионы, так и анионы способствуют появлению ощущения соленого вкуса. Можно ранжировать их по степени интенсивности «солености»:
катионы: $NH_4^+ > K^+ > Ca^+ > Na^+ > Li^+ > Mg^+$;
анионы: $SO_4^{2-} > Cl^- > Br^- > I^- > HCO_3^- > NO_3^-$

Соленые на вкус вещества часто могут вызывать дополнительные ощущения. Например, карбонат натрия имеет сладко-соленый вкус, сульфат магния — горько-соленый. Даже обычная чистая поваренная соль в низких концентрациях на вкус кажется слегка сладковатой. Абсолютный концентрационный порог, который необходим для возникновения у человека ощущения солености, для поваренной соли находится в пределах нескольких граммов на литр.

Механизм трансдукции сигнала во вкусовых клетках относительно прост (рис. 19.4А). Повышение концентрации натрия снаружи клетки при употреблении соленой пищи вызывает увеличение входа в клетку ионов натрия по неспецифическому амилоридчувствительному катионному каналу; клетка деполяризуется. В базолатеральной области сенсорной клетки наблюдается высокая плотность ионных насосов ($Na^+/K^+$-АТФаза), которые транспортируют вновь вошедшие катионы наружу из клетки и, таким образом, делают ее снова возбудимой.

Анионы действуют косвенно, через специальные транспортные системы в соседних опорных клетках, которые связаны с чувствительными клетками через щелевые контакты.

**Горький вкус.** Для веществ, вызывающих горький вкус, характерна вариативность молекулярного строения, что затрудняет определение общих основных структур. Горькие вещества имеют самую низкую пороговую концентрацию среди основных вкусов. Эта функция биологически значима, так как типичные горькие вещества растительного происхождения, например стрихнин, хинин или никотин, часто обладают высокой токсичностью. Достаточно 0,005 г сульфата хинина в 1 л воды, чтобы она стала горькой на вкус.

Для распознавания горького вкуса существует примерно 35 различных специфических белковых рецепторов (T2R1-35), являющихся димерами. Их контакт активирует связанный с G-белками внутриклеточный сигнальный каскад (через PLCβ2), завершающийся открыванием проницаемого для ионов кальция TRPM5-канала, из-за чего в клетке увеличивается концентрация $Ca^{2+}$ (рис. 19.4Б). Ионы $Ca^{2+}$ прямо или косвенно могут влиять на выброс медиатора (через открывание катионных каналов). Горькие вещества, такие как кофеин и теофилин, могут проходить через клеточную мембрану и напрямую воздействовать на ферменты, например ингибировать их активность (фосфодиэстераза).

**Сладкий вкус.** На первый взгляд в структуре сладких на вкус молекул наблюдается самая большая вариабельность. Однако здесь можно выявить некоторые структурные сходства: чтобы вкус был сладким, молекула должна иметь две полярные группы. Искусственные подсластители, в большинстве случаев обнаруженные случайно, теперь синтезируются систематически в результате незначительных молекулярных изменений и обладают сладостью в 100–1000 раз выше по сравнению с обыкновенным сахаром. Пороговая концентрация глюкозы для человека составляет примерно 0,2 г/л.

В настоящее время идентифицировано три гена, которые кодируют специфические белковые рецепторы сладкого вкуса (T1R1-3). Благодаря комбинированию различных белковых субъединиц в димерах рецепторов расширяется спектр сладких на вкус молекул. Если сладкая молекула (натуральный сахар или синтетические подсластители) взаимодействует с димерным рецептором (T2R2 и T1R3), то через G-белок (густдуцин) запускается тот же сигнальный путь, что и при распознавании горького вкуса, и в результате открывания канала TRPM5 повышается внутриклеточная концентрация кальция. Это прямо или косвенно (посредством деполяризации) приводит к выбросу медиатора. Димер, состоящий из рецепторов T1R1 и T1R3, отвечает за распознавание вкуса умами. Последующий внутриклеточный каскад соответствует сигнальному пути для сладкого вкуса (рис. 19.4Б).

### Коротко

**Вкусовые свойства**

Выделяют четыре основных вкуса (сладкий, кислый, соленый, горький), а также вкус умами (для глутамата), в качестве дополнительных вкусов называют щелочной и металлический вкус.

**Обработка сигнала**

Для каждого вкуса есть специфические мембранные рецепторы. Имеются вкусовые рецепторные клетки как с одним, так и с несколькими типами рецепторов. Кодирование и распознавание вкусовой информации основывается на профилях реакций сенсорных клеток. Они сохраняются вплоть до центральных проекционных областей. Молекулярные механизмы трансдукции сигнала четырех вкусов в упрощенном виде:

- кислое или соленое распознается с помощью простого избирательно проницаемого катионного канала;
- для сладкого и горького существуют специфические рецепторные молекулы, связанные с каналом TRPM5 через вторичные посредники.

## 19.3. Свойства вкусового ощущения

### *Модуляция вкусового ощущения*

! Качество ощущений зависит от концентрации вещества и может модулироваться путем адаптации или растительными компонентами.

**Пороги раздражения.** У людей они различаются индивидуально. При очень низких концентрациях вкусовое ощущение практически не проявляется. Только при более высокой концентрации вкус вещества-раздражителя может быть определен. Выше порога обнаружения ощущаемый вкус может еще раз измениться: NaCl и KCl сначала ощущаются слегка сладковатыми на вкус, при высоких концентрациях еще слаще; до тех пор, пока при дальнейшем повышении концентрации не проявится соленый вкус.

**Растительные модификаторы вкуса.** Они могут полностью изменить вкус. Так, джимнемовая кислота, которая выделяется из индийского вьющегося растения при разжевывании листьев, выборочно вызывает потерю ощущения сладкого вкуса. Миракулин из красных ягод западноафриканского растения превращает кислый вкус в сладкий. Оба вещества способны влиять на восприятие сладкого уже на уровне рецепторной клетки путем блокады первичных химических процессов. Считается, что миракулин напрямую связывается непосредственно с рецептором сладкого вкуса или обусловливает формирование комплексов кислых веществ, которые способны связываться с рецептором сладкого вкуса.

**Адаптация.** Адаптацией называется снижение интенсивности (насыщенности) вкуса при постоянном наличии устойчивой концентрации раздражителей. В этом состоянии также повышается порог обнаружения. Адаптацию можно зарегистрировать уже через 8 с в случае с 5%-м раствором поваренной соли, а в растворе с концентрацией 0,15 моль/л она наступает примерно через 50 с. Затем требуется несколько секунд (для NaCl) или даже часов (для горьких веществ) для восстановления первоначальной чувствительности. Ответственность за это возлагается на периферические механизмы. Адаптация к одному вкусу также влияет на чувствительность к другим. Данный феномен, вероятно, может соответствовать остаточным зрительным образам. Если язык адаптировать к сладкому и затем сбрызнуть дистиллированной водой, то вода покажется слегка кислой. Взаимодействие двух других вкусов, горького и соленого, представляется более сложным.

### *Биологическое значение вкуса*

! Любовь к сладкому является врожденной, так же как и отвращение к горькому вкусу; однако антипатии можно приобрести и в ходе реализации пищевого поведения.

У **новорожденных** уже можно наблюдать те же мимические реакции удовольствия и недовольства, что и у взрослого, в ответ на действие четырех основных вкусов: когда он «выглядит кислым», «сморщивает лицо» от горечи или «сладко улыбается». Такие врожденные мимические образцы реакций называются «вкусо-лицевым» рефлексом. У человека смогли установить связь между гедонистической оценкой и физиологической потребностью в пище. Так, каждому знакома антипатия к сладкому и желание горького в конце рождественских праздников. Можно также показать, что недостаток соли вызывает оправданно сильную потребность в ней.

Вкус имеет значение прежде всего для проверки качества продуктов питания и защиты от употребления в пищу ядовитых, несъедобных растений (обычно очень горьких). Кроме того, вкус влияет на выделение слюны и желудочного сока (см. 19.1).

### 19.1. *Нарушение вкусовых ощущений*

Выделяют расстройства вкусовых ощущений различной степени тяжести:

- при полной агевзии утрачиваются все вкусовые ощущения;
- при частичной агевзии утрачиваются ощущения только одного или нескольких вкусов;
- при дисгевзии наблюдаются неприятные вкусовые ощущения;
- при гипогевзии вкусовое ощущение патологически ослабленно.

**Причины.** Генетически обусловленные нарушения вкусовых ощущений редки и, как правило, частичные; их причиной являются изменения структуры рецепторных белков, иногда дефекты ферментов. Такие клинические примеры, как синдром Тернера (XO), наследственная дизавтономия (синдром Райли–Дея) или муковисцидоз, встречаются вместе с гипогевзией, вплоть до тотальной агевзии.

Наиболее распространенные причины агевзии — ЛОР-болезни, вызванные несчастными случаями, хирургическими операциями, опухолями или лучевой болезнью. Прежде всего при опухолях внутреннего уха или мостомозжечкового угла, а также при акустической невриноме в качестве ранних симптомов часто встречаются расстройства вкусовых ощущений.

Некоторые препараты, действующие местно или системно, частично ослабляют вкусовые ощущения. Так, кокаин может полностью нейтрализовать ощущение горького вкуса. Инъекция пенициллина (а также оксифедрина и стрептомицина) наряду со спонтанными вкусовыми ощущениями может вызвать гипогевзию.

Иногда агевзии обнаруживаются при заболеваниях центральной нервной системы; это может быть использовано клинически в качестве раннего симптома. Повреждения лицевого нерва или барабанной струны зачастую приводят к отсутствию вкусовых ощущений только на одной половине языка.

**Коротко**

**Свойства вкусового ощущения**

В пределах четырех основных вкусов мы можем наблюдать различные уровни интенсивности, которые в свою очередь способны вызвать качественные изменения порогового диапазона. Такие эффекты могут быть также достигнуты с помощью растительных модуляторов вкуса. Все вкусовые ощущения адаптируются в пределах секунд или минут, за исключением горького вкуса (в течение часов), поскольку это имеет жизненно важное значение для обнаружения ядовитых веществ (чаще всего растительного происхождения).

## 19.4. Строение обонятельной системы и ее центральные органы

### *Морфология*

! Обонятельные сенсорные клетки в нашем носу являются первично чувствующими рецепторами, которые проецируют информацию напрямую в обонятельные луковицы.

**Носовая полость.** В каждой носовой полости находятся три расположенных друг над другом утолщенных образования (раковины), которые полностью покрыты слизистой оболочкой (респираторным или обонятельным эпителием). Обонятельная область (обонятельный эпителий) ограничена небольшой площадью, примерно $2 \times 5$ см$^2$ на верхней раковине.

**Обонятельный эпителий.** Обонятельный эпителий состоит из трех типов клеток:

- собственно обонятельных клеток,
- опорных клеток,
- базальных клеток (**рис. 19.5**).

У людей около 30 млн обонятельных клеток, средняя продолжительность жизни которых составляет лишь месяц, после чего они обновляются посредством дифференциации базальных клеток (зрелых стволовых клеток), вплоть до старости. Это один из редких примеров нервных клеток в зрелой нервной системе, способных к регулярному митотическому делению.

**Обонятельные рецепторные клетки.** Обонятельные рецепторы представляют собой первично чувствующие биполярные чувствительные клетки (табл. 19.1). Они контактируют с внешней средой с помощью погруженных в слизь тонких чувствительных волосков (ресничек) на апикальном конце, а на базальном конце имеют длинный тонкий нервный отросток (аксон) (рис. 19.5). Тысячи аксонов обонятельных клеток проходят через решетчатую кость и как обонятельный нерв вместе достигают обонятельных луковиц, которые можно рассматривать как переднюю часть мозга.

### *Связь с центральными структурами*

! Между обонятельными рецепторными клетками и корой головного мозга существует только одно переключение, а именно в гломерулах обонятельной луковицы; гломерулы обладают характерными структурными признаками и формируют минимальную функциональную единицу.

**Переключение в обонятельных луковицах.** Аксоны обонятельных рецепторов заканчиваются в гломерулах. Это округлые скопления нервных

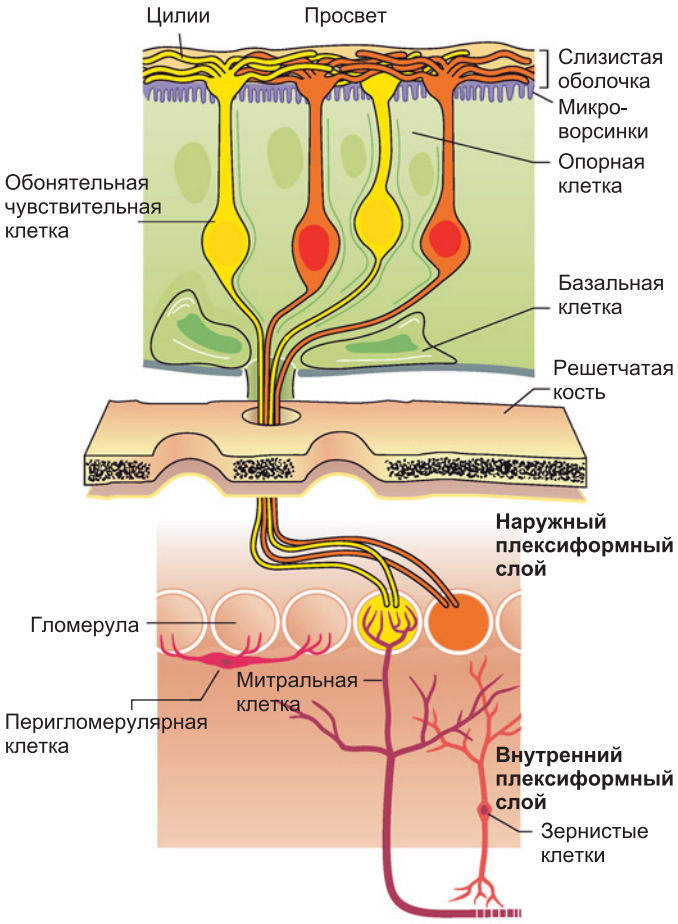



**Рис. 19.5. Схематичное строение обонятельной слизистой оболочки и ее связи с обонятельной луковицей.** В обонятельной слизистой оболочке находятся сенсорные, опорные, базальные и железистые клетки. Чувствительные клетки на апикальном дендритном отростке несут многочисленные тонкие отростки (реснички). Обонятельные нервные волокна (аксоны) этих клеток в основном передают информацию на митральные клетки обонятельной луковицы (*bulbus olfactorius*). Перигломерулярные клетки формируют латеральные связи между гломерулами. Зернистые клетки обычно выступают в роли тормозных интернейронов обонятельной луковицы и вносят существенный вклад в латеральное торможение через дендродендритные синапсы. Кроме того, эфферентные нервные волокна из других областей мозга могут модулировать активность обонятельной луковицы

волокон, образованные окончаниями аксонов рецепторных клеток, контактирующих с дендритами митральных клеток. При первом и единственном переключении аксонов обонятельных клеток в обонятельной луковице происходит значительное сокращение числа каналов информации о запахе: более 1000 аксонов обонятельных клеток передают информацию на дендриты одной митральной клетки (конвергенция). Помимо аксонов обонятельных клеток гломерулы содержат дендритные отростки интернейронов (перигломерулярная клетка), связанных с высшими мозговыми центрами напрямую или через митральные клетки. Гломерулы обонятельной луковицы аналогичны колонкам в коре и представляют собой намного более высокоорганизованные структуры, чем, к примеру, гломерулы в мозжечке и таламусе. Размер гломерул (100–200 мм) одинаков у всех позвоночных, так же как и их характерные взаимосвязи. Число гломерул коррелирует с числом функциональных обонятельных рецепторов (у человека приблизительно $2 \times 350$). На рис. 19.5 показано, что клеточные элементы обонятельной луковицы формируют несколько слоев. За гломерулярным слоем следует слой митральных и перигломерулярных клеток (наружный плексиформный слой). Клеточные взаимодействия между выходными нейронами (митральными клетками) и интернейронами (перигломерулярными клетками, зернистыми клетками) достаточно сложны.

- Обонятельные рецепторы передают информацию непосредственно на митральные клетки и параллельно в больших количествах на дендриты перигломерулярных клеток в гломерулах.
- По горизонтали гломерулы связаны через густую сеть тормозных перигломерулярных интернейронов, которые используют в качестве медиатора ГАМК. У периферических, как и у центральных, нейронов достаточно широкий спектр специфичности.
- Активация интернейронов приводит к латеральному торможению соседних митральных клеток. Вероятно, таким образом осуществляется контрастирование между паттернами активности, что способствует различению запахов.
- Между перигломерулярными и выходными нейронами, а частично и между зернистыми клетками обнаруживаются реципрокные дендродендритные синапсы.

**Дендродендритные синапсы.** Вместе с синапсами типа Реншоу они относятся к синаптическим соединениям, которые осуществляют рекуррентное (обратное) торможение. Такие контакты обеспечивают информационный поток в противоположных направлениях: от митральных клеток к зернистым или перигломерулярным клеткам, а также, наоборот, от них к митральным клеткам. Кроме того, согласно новейшим данным, перигломерулярные клетки, реагирующие в основном на электротонические воздействия, способны вызывать тормозные потенциалы (клетки содержат в качестве медиатора ГАМК) и латерально ингибировать активность митральных клеток. Усиление, фильтрация помех и сложные механизмы регуляции, обусловленные взаимодействием различных типов центральных нейронов, а также конвергенцией и дивергенцией сигнала, тоже способствуют контрастированию. Эти механизмы так же надежны, как и описанные в сетчатке.

**Обонятельный тракт.** Примерно 30 000 аксонов митральных клеток образуют единый выходящий канал для поступления информации из обонятельной луковицы. Они формируют обонятельный тракт. Основная масса аксонов из обонятельной луковицы переходит через переднюю комиссуру на другую сторону мозга, другие волокна тянутся к обонятельным проекционным полям в многочисленных областях палеокортекса, которые все вместе называются обонятельным мозгом. Переработка информации тем не менее на этом не заканчивается, сигналы передаются дальше:

- с одной стороны, они достигают неокортекса и входящей в его состав эволюционно древней области мозга, препириформной коры (*cortex praepiriformis*);

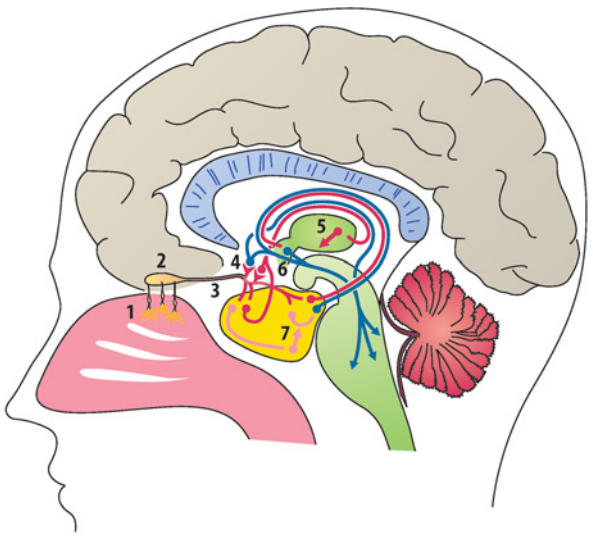



**Рис. 19.6. Поступление информации о запахах в центральные структуры.** Обонятельная система со своими первичными и вторичными путями, идущими в другие области мозга. Обонятельные рецепторы (1) формируют синапсы на дендритных отростках митральных клеток (2). Аксоны митральных клеток в виде обонятельного тракта (3) проходят к более глубоким структурам мозга. Как детально описано в тексте, обонятельная система прямо связана через обонятельный мозг с таламусом (5), а через него — с неокортексом, а также с лимбической системой (миндалиной и гиппокампом (7), показано *желтым*) и вегетативными ядрами гипоталамуса

- с другой стороны, сигналы информации идут напрямую к лимбической системе (миндальное ядро, гипоталамус) и далее к вегетативным ядрам гипоталамуса и ретикулярной формации (**рис. 19.6**).

**Коротко**

**Строение обонятельной системы**

Обонятельный эпителий состоит из трех типов клеток (опорных, базальных и собственно чувствительных клеток). Обонятельные сенсорные клетки являются первично чувствующими биполярными рецепторами, которые имеют на своей апикальной части тонкие чувствительные волоски (реснички), а на другом конце — нервный отросток (аксон).

**Обонятельный тракт**

Аксоны обонятельных рецепторов заканчиваются в гломерулах на дендритных отростках митральных клеток и перигломерулярных клеток (интернейронов). При этом происходит сильная конвергенция информации. Перигломерулярные клетки в наружном плексиформном слое обонятельной луковицы и зернистые клетки во внутреннем слое участвуют в обработке сигнала через механизмы латерального торможения. Нейроны на выходе из обонятельной луковицы (митральные клетки) передают информацию напрямую в лимбическую систему и далее к вегетативным ядрам гипоталамуса и ретикулярной формации, а также к проекционным областям неокортекса.

## 19.5. Распознавание запахов и его нейрофизиологические основы

### *Классы запахов*

**!** На основе различных критериев запахи можно разделить на классы; их различение в большинстве случаев является функцией центральной нервной системы.

**Свойства запахов.** Человек может различить около 10 000 запахов. Однако существует чрезвычайный дефицит названий запахов в языке. До сих пор не удавалось приемлемо разграничить классы запахов друг от друга ни с помощью физиологических или биохимических, ни с помощью психофизических методов.

**Классы запахов.** На сегодняшний день действует предложенная в 1952 г. Эймуром схема 7 типичных классов запахов: цветочный, эфирный, мускусный, камфарный, каприловый, гнилостный, едкий (**табл. 19.3**). Все природные запахи — это ароматические смеси, в которых имеются характерные «ведущие ароматы» (например, для цветочного запаха это гераниол).

**Таблица 19.3.** Классификация первичных запахов на качественные классы и относящиеся к ним характерные химические соединения по Эймуру

| Класс запахов | Известные соединения | Наличие | Составная часть аромата |
|---|---|---|---|
| Цветочный | гераниол | розы | d-1-β-фенилоэтилометилкарбинол |
| Эфирный | бензилацетат | груши | 1,2-дихлорэтан |
| Мускусный | мускус | мускус | 1,5-гидроксипантадеканкислотоактон |
| Камфорный | цинеол, камфора | эвкалипт | 1,8-цинеол |
| Гнилостный | сероводород | тухлые яйца | диметилсульфид |
| Каприловый | масляная кислота | пот | изовалериановая кислота |
| Едкий | муравьиная кислота, уксусная кислота | уксус | муравьиная кислота |

**Перекрестная адаптация.** Перекрестная адаптация представляет собой еще одну возможность для классификации. Все мы знаем, что через определенное время запах в комнате (например, сигаретного дыма) больше не ощущается. Обонятельная система адаптируется. Этот процесс основывается на периферических (рецепторный уровень) и центральных (митральные клетки, кора) механизмах.

В каждом случае адаптация ограничивается определенной воспроизводимой группой запахов. Если вы привыкаете к сигаретному дыму, то несмотря на это сможете все-таки ощутить аромат кофе. Благодаря исследованиям перекрестной адаптации удалось выделить десять различных классов запахов, которые частично пересекаются с теми, что описал Эймур.

**Аносмии.** В третьем подходе, больше подходящем для клинических исследований, используется тот факт, что у человека есть врожденное нарушение восприятия определенных групп запахов (частичные аносмии). По всей видимости, у этих людей нет рецепторных молекул для распознавания таких запахов. На сегодняшний день описаны семь различных типов аносмий (**табл. 19.4**). Все описанные подходы указывают на существование примерно десяти возможных классов запахов. Однако точно на этот вопрос ответит только функциональная характеристика всех 350 типов обонятельных рецепторов человека (см. 19.2).

### 19.2. *Нарушение обоняния*

**Формы протекания.** Говоря о нарушениях обоняния, можно выделить различные по тяжести формы:

- аносмия характеризуется абсолютной утратой обоняния;
- частичной аносмией называется утрата восприятия некоторых классов запахов;
- гипосмия — ослабление обонятельных ощущений.

**Причина.** Нередко частичные нарушения обоняния генетически обусловлены, причем обычно причиной являются дефекты рецепторных белков, реже нарушения центральных механизмов. Врожденная абсолютная аносмия — очень редкое заболевание. Чаще всего оно описывается при синдроме Кальмана, а также при синдроме Тернера (XO). Большинство нарушений обоняния связано с нарушением респираторной функции или проведения сигнала. Наряду с гриппозными гипосмиями и аносмиями сюда относятся инородные тела в носу, опухоли, полипы и фармакохимические и промышленные загрязнители (соединения свинца, цианида и хлора). Нарушения обоняния, причина которых находится в центральных структурах, обычно обусловлены травматическими, дегенеративными или органическими процессами в мозге. Важную роль здесь играют тяжелые черепно-мозговые травмы, а также субдуральные кровоизлияния и опухоли передней части черепа. При некоторых видах шизофрении и эпилепсии встречаются обонятельные галлюцинации, а ранним симптомом нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или Паркинсона, служит выраженная гипосмия.

## *Трансдукция сигнала*

**!** В трансдукции химического стимула (запаха) в электрический сигнал клетки принимают участие системы вторичных посредников (например, цАМФ).

**Человеческие обонятельные рецепторы.** Все молекулы, принимающие участие в процессе трансдукции, а именно молекула рецептора, G-белок и ионный канал в настоящий момент выделены и секвенированы. Для рецепторных белков существует семейство генов, включающее примерно 350 членов (предположительно, самая крупная группа в человеческом геноме), которые обычно расположены кластерами на всех хромосомах (кроме хромосомы 20 и хромосомы Y). Они очень похожи друг на друга по своей молекулярной структуре и принадлежат к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белками (β-адренергические рецепторы, родопсин, M-холинорецепторы). Все рецепторы данной группы имеют семь трансмембранных доменов (**рис. 19.7**А и Б). Каждая обонятельная клетка экспрессирует, предположительно, лишь один или несколько типов рецепторных белков, так что среди обонятельных сенсорных клеток есть примерно 350 групп с разной специализацией (рис. 19.7В). С помощью техники гибридизации *in situ* было доказано такое расположение специфических рецепторных нейронов в четырех зонах экспрессии — симметрично для обеих сторон носа (рис. 19.7Г). Это основа хемотопии обонятельной системы.

**Таблица 19.4.** Перечень некоторых частичных аносмий у человека

| Компонент аромата | Наличие | Распространенность у населения (%) |
|---|---|---|
| андростенон | моча, пот | 40 |
| изобутаналь | солод | 36 |
| 1,8-цинеол | камфара, эвкалипт | 33 |
| 1-пирролин | сперма | 20 |
| пентадеканолид | мускус | 7 |
| триметиламин | рыба | 7 |

**Трансдукция сигнала.** Контакт между ароматическим веществом и рецептором активирует внутриклеточный механизм усиления сигнала (каскад вторичных посредников) (**рис. 19.8**А). Биохимические исследования показали, что связывание обусловливающей запах молекулы со специфическим рецептором активирует $G_{olf}$-протеин и, в свою очередь, фермент аденилатциклазу. Это приводит к тому, что концентрация цАМФ в клетке быстро растет и затем снова снижается. С помощью техники пэтч-кламп (*patch clamp*) стало возможно извлечь из очень тонких структур, например ресничек обонятельных рецепторов (<0,5 мкм), маленькие участки мембраны (рис. 19.8Б). Эксперименты показали при этом, что с цитозольной стороны клеточной мембраны можно с помощью цАМФ напрямую открыть ионные каналы, проницаемые для одно- и двухвалентных катионов (рис. 19.8В). Они принадлежат к подгруппе ионных CNG-каналов, активируемых циклическими нуклеотидами (цАМФ/цГМФ) (см. также раздел о зрительной трансдукции). Активация единственного рецептора ароматической молекулой может привести к образованию 1000–2000 молекул цАМФ и открыванию соответствующего числа ионных каналов. Это объясняет существование очень низких пороговых концентраций для определенных ароматических веществ. Входящие в клетку катионы ($Na^+$, $Ca^{2+}$) деполяризуют клетку, что приводит к генерации рецепторного потенциала. Входящий в клетку $Ca^{2+}$ может дополнительно активировать $Ca^{2+}$-зависимые хлорные каналы (TMEM16b) и благодаря увеличению выхода ионов $Cl^-$ из клетки способствовать

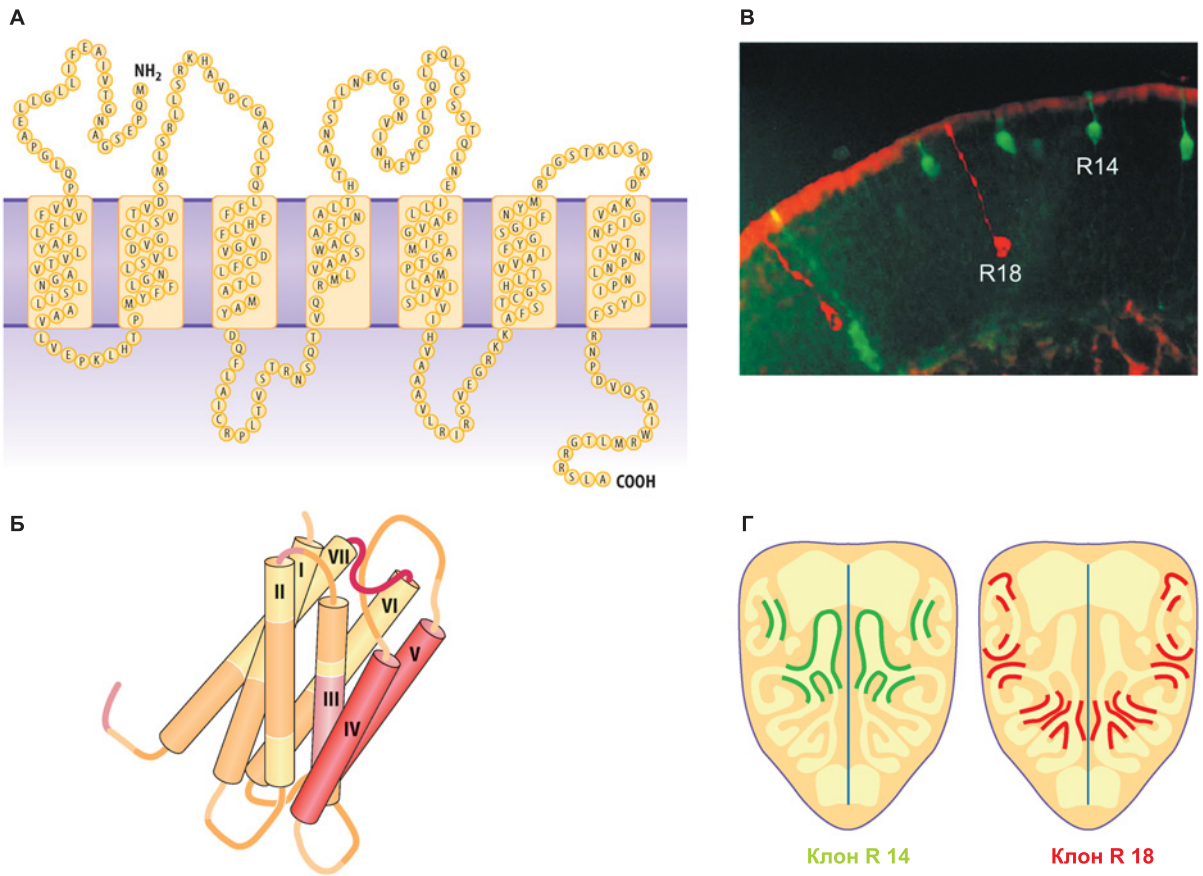



**Рис. 19.7. Обонятельные рецепторные белки. А.** Схематичное изображение семи трансмембранных доменов обонятельного рецепторного белка человека. **Б.** Трехмерная модель обонятельного рецептора, полученная из структурных данных зрительного пигмента родопсина. **В.** Локализация двух различно окрашенных обонятельных рецепторов, экспрессирующих соответственно рецептор R14 или R18 в обонятельной слизистой оболочке. **Г.** Топография паттернов экспрессии различных подтипов обонятельных рецепторов в обонятельном эпителии крысы. Рецепторы были помечены с помощью техники гибридизации *in situ* (По данным: Breer, университет Хоэнхайм)

усилению ее возбуждения. При переходе к аксону эти локальные потенциалы приводят к увеличению частоты генерации потенциалов действия.

**Адаптация.** Для CNG-каналов была обнаружена функционально важная чувствительность к кальцию. Чем меньше ионов кальция на внутренней стороне мембраны, тем выше вероятность открывания канала. Поскольку канал проницаем для $Ca^{2+}$, через некоторое время после его открывания повышается внутриклеточная концентрация кальция, что при содействии кальмодулина приводит к закрыванию канала (рис. 19.8Г). Данный процесс способствует адаптации на клеточном уровне.

## *Электрические сигналы клеток*

**!** Реакции сенсорных клеток на обонятельные стимулы можно зарегистрировать даже на молекулярном уровне с помощью электрофизиологических методов.

**Электрофизиологические методы** (электроольфактограмма, регистрация рецепторных потенциалов и потенциалов действия) позволяют регистрировать реакцию сенсорных клеток на обонятельные стимулы. Амплитуда клеточного потенциала или частота генерации потенциалов действия зависит от раздражающего вещества и его концентрации (рис. 19.8Д). В зависимости от типа ароматического вещества клетка может реагировать увеличением частоты импульсов или снижением уровня спонтанной разрядки. Уже в течение долгого времени известен метод регистрации суммарного возбуждения крупных областей слизистой оболочки носовой полости у позвоночных, электроольфактограмма (ЭОЛГ). Технически она эквивалентна ЭЭГ и аналогичным методам. ЭОЛГ позволяет зарегистрировать увеличение амплитуды клеточного ответа после предъявления ароматического вещества. При увеличении интенсивности стимула амплитуда ответа линейно повышается. При этом равные концентрации веществ со сходной молекулярной структурой могут вызывать ответы разной амплитуды.

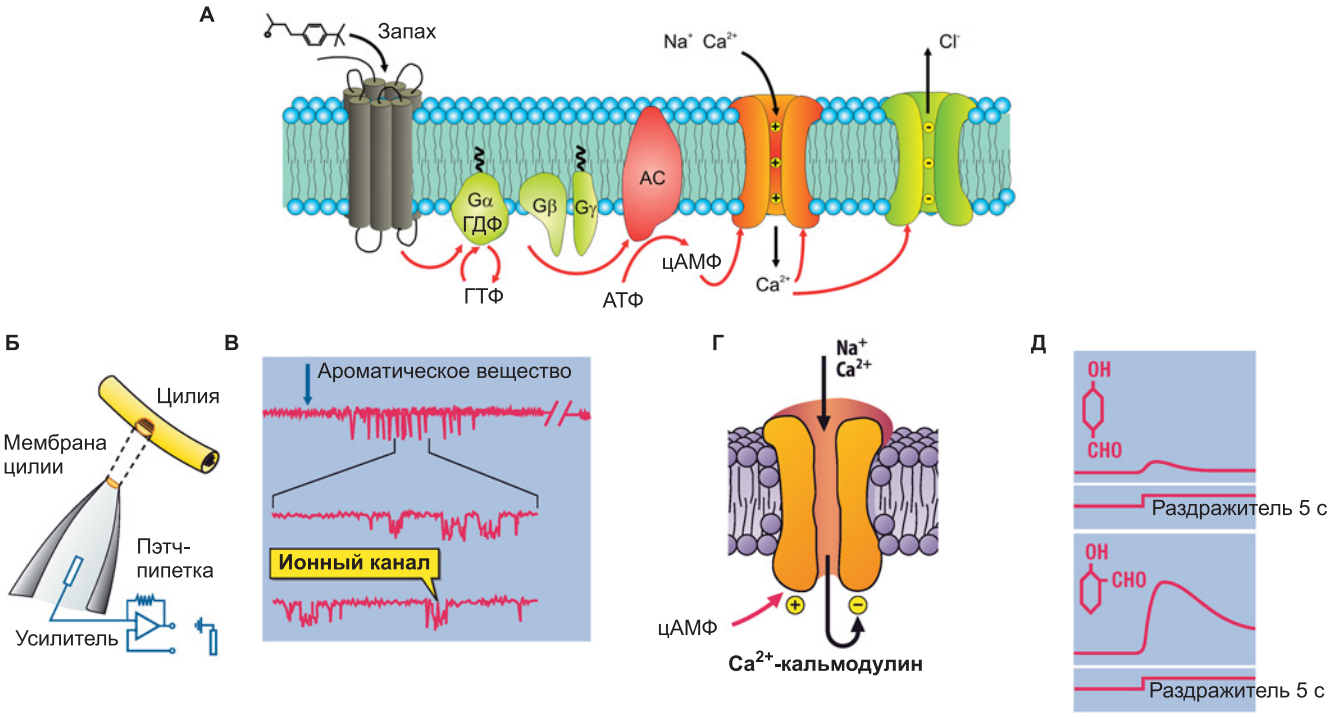



**Рис. 19.8. Схема каскада трансдукции в обонятельных клетках. А.** Связывание молекулы ароматического вещества со специфическим рецепторным белком осуществляет опосредованную через G-белок активацию аденилатциклазы (АЦ), что приводит к увеличению концентрации цАМФ в клетке. Циклический АМФ может напрямую открывать неспецифический катионный канал в мембране дендрита сенсорной клетки. Входящий в клетку кальций активирует хлорный канал, что приводит к выходу ионов хлора из клетки. **Б.** Схема изъятия участка мембраны из реснички обонятельного рецептора при помощи пэтч-пипетки. Цитоплазматическая сторона изолированного участка мембраны обращена наружу (конфигурация *inside-out*). Таким образом можно протестировать действие веществ-раздражителей на комплекс рецептор–канал с внутренней стороны мембраны. **В.** Реакция обонятельного рецептора на предъявление ароматического вещества. После короткого латентного периода (около 200 мс) происходит открывание ионных каналов в клеточной мембране, что основано на активации сигнального каскада, опосредованного вторичными мессенджерами. Две нижние линии демонстрируют работу катионных каналов, активированных цАМФ, в более высоком временном разрешении. (По данным: Zufall et. el., 1993) **Г.** Вход кальция в клетку блокирует активированный цАМФ катионный канал посредством $Ca^{2+}$-кальмодулина (адаптация). **Д.** Рецепторный потенциал обонятельной клетки лягушки, полученный в результате стимуляции о- (*слева*) и р-гидробензальдегидом (*справа*). Обратите внимание на большое различие в силе воздействия, несмотря на весьма схожую структуру ароматических молекул

## Коротко

### Классы запахов

Разделение тысяч различных известных запахов на классы принято осуществлять произвольно на основе имеющихся у нас знаний о схожести запахов, аносмии и перекрестной адаптации. На сегодняшний день выделяют семь основных классов запахов; молекулярная основа для этого выделения до сих пор неизвестна.

**Обонятельные рецепторы** у человека кодируются семейством генов, состоящим из 350 членов, весьма схожих по молекулярной структуре. Это количество позволяет нам охватить весь спектр запахов. Рецепторы, специфичные для своего класса пахучих веществ, распределяются в эпителии носа по нескольким зонам экспрессии, что отчасти лежит в основе хемотопии обонятельной системы.

### Трансдукция сигнала

Трансдукция сигнала осуществляется путем повышения концентрации цАМФ в клетке; цАМФ способен напрямую открывать канал, через который катионы ($Na^+$ и $Ca^{2+}$) могут проникать в клетку. При участии $Ca^{2+}$-зависимого хлорного канала это приводит к возбуждению клетки.

Данный внутриклеточный механизм усиления сигнала объясняет, как при очень низкой предельной концентрации какого-либо вещества возможно обнаружить запах.

## 19.6. Функционально важные качества обоняния

### *Чувствительность к запахам*

**!** В чувствительности к запахам различают порог восприятия и порог распознавания; многие физиологические факторы влияют на обоняние, тройничный нерв также участвует в обонянии.

**Обонятельные пороги.** При низкой концентрации ароматического вещества можно почувствовать, что что-то пахнет, но нельзя идентифицировать запах. Только в 10 раз более высокая концентрация позволяет определить запах; соответственно различают порог восприятия и порог распознавания. К некоторым веществам человеческий нос особенно чувствителен, т. е. порог распознавания для них крайне низок, например для скатола, компонента запаха фекалий, он составляет примерно $10^7$ молекул/см$^3$ воздуха. Для этого лишь несколько молекул вещества должны достигнуть чувствительной клетки.

Кроме того, существует порог различения, который показывает, во сколько раз концентрации двух образцов одного и того же ароматического вещества должны различаться, чтобы можно было ощутить разницу концентраций. Он составляет примерно 25%. Это примерно в 100 раз выше, чем соответствующий порог для зрительной системы. Обоняние зависит от различных физиологических факторов: оно ухудшается при низкой температуре, сухом воздухе, у курильщиков и при гормональных воздействиях, например при менструации. При голоде порог для некоторых запахов снижается и, наоборот, значительно повышается при насыщении.

**Гедоническая оценка.** Под гедонической оценкой подразумевается субъективная оценка запаха по критериям «приятный», «неприятный». Гедоническая оценка для некоторых запахов предопределяется генетически (прежде всего природные запахи оцениваются позитивно, тухлое мясо — негативно). Для большинства запахов характерен импринтинг через воспитание или через ситуацию, в которой мы впервые сталкиваемся с конкретным ароматом. Это может начаться уже во время внутриутробного развития, например при приеме пищи матерью (см. 19.3).

### 19.3. *Ароматерапия*

К альтернативным методам лечения относится использование запахов. В клинической медицине это давно известно и практикуется при приеме ванн или ингаляциях. Так, запах розмарина или цитрусовых фруктов бодрит, мелисса и аромат розы успокаивают, эвкалипт оказывает противовоспалительное действие. Японские корпорации устраивают своим сотрудникам регулярные ароматические «перерывы» в течение дня, чтобы оптимизировать их работоспособность (по утрам цитрусовый аромат как бодрящее средство, днем — аромат розы для расслабления и ближе к вечеру — древесный запах для подъема сил).

Ароматы (эфирные масла) играют важную роль в медицине при дезинфекции и заживлении ран. Для целого ряда ароматических веществ было показано их антибактериальное, противогрибковое или противовирусное действие по результатам исследования чистых культур бактерий и грибов, а также клинических испытаний. Так, на нескольких бактериальных штаммах был доказан цитостатический эффект эвгенола, тимола, аллицина, а также цинеола. Другие вещества, например перец, масло фиалки или чайного дерева обладают противогрибковым и противовирусным эффектом, что можно применять для лечения язвенных ран и пролежней. Эта особенность объясняет тот факт, что мумии, забальзамированные с применением эфирных масел, не разлагаются. Ароматерапия с использованием эфирных масел прежде всего нашла применение в области гинекологии во многих клиниках (помощь при родах). Опыт показывает, что эфирные масла, такие как вербена, лаванда, ромашка, обладают расслабляющим и болеутоляющим эффектом, поэтому их использование положительно влияет на процесс родов. Кроме того, запахи могут оказывать анксиолитическое и седативное воздействие, которое может быть столь же сильным, как у ингаляционных наркотиков и барбитуратов. Были даже показаны сходные механизмы их действия. Важную роль при этом играет не только их восприятие через обонятельный эпителий носа, но и попадание через легкие в кровь, а оттуда в мозг.

**Возбуждение тройничного нерва.** Свободные нервные окончания тройничного нерва (*n. trigeminus*) в слизистой оболочке носа, а также ротовой полости и гортани, выполняют ноцицептивную и обонятельную функцию. Волокна нерва реагируют на различные пахучие вещества, в основном при высоких концентрациях. Восприятие едких, резких запахов (соляной кислоты, аммиака, хлора) типично для назально-тройничной системы, а жгучего и острого (пиперидино, капсаицина) — для орально-тройничной системы. В опытах на животных удалось доказать, что даже при относительно слабых обонятельных стимулах (вызванных например, амилацетатом, эвкалиптовым маслом) наряду с обонятельной системой реагирует и система тройничного нерва, однако с большим латентным периодом и менее выраженной адаптацией. Потому после полной перерезки обонятельного нерва (*n. olfactorius*) сохраняется пониженная чувствительность к запахам.

Клинически известны чистые ароматы, распознаваемые обонятельной системой (лаванда, фиалка, бензол), пахучие вещества с компонентами, активирующими тройничный нерв (эвкалипт, ментол, масляная кислота), и пахучие вещества с вкусовыми компонентами (хлороформ, пиридин). Это наряду с морфологическими и физиологическими признаками можно использовать при дифферен-

циальной диагностике для различения заболеваний обонятельной, вкусовой систем и тройничного нерва (табл. 19.4).

### *Биологическое значение обоняния*

**!** Обоняние имеет сильную эмоциональную составляющую, играет важную роль в области социальных отношений и способствует регуляции размножения.

**Запах тела.** Запахи определяют нашу жизнь, начиная с момента рождения. Новорожденные узнают материнскую грудь по запаху, который вырабатывается железами вокруг сосков, и могут отличить запах своей матери от чужой. У каждого из нас есть собственный, генетически предопределенный запах. Он основывается на системе иммунологического распознавания «свой/чужой» и связан с главным комплексом гистосовместимости (*main histocompatibility complex*, MHC). Чем ближе родственная связь, тем более схожи запахи. Это основа семейного запаха. Связанные с MHC запахи способны повлиять на связь матери и ребенка, выбор партнера, барьер инцеста или вероятность выкидыша. Все еще неясно, могут ли феромоны (коммуникативные запахи внутри вида) воздействовать на людей. Однако предварительные результаты исследований показывают, что, например, андростенон, запах пота подмышечных впадин у мужчины, может синхронизировать менструальный цикл женщины и субъективно оценивается значительно положительнее только во время овуляции.

**Вомероназальный орган.** Якобсонов орган, или вомероназальный орган, атрофирован у человека, но тем не менее обнаруживается у более 80% людей рядом с носовой перегородкой в виде трубкообразного выпячивания длиной примерно 1 см. На латеральной поверхности органа находится микровиллярный эпителий, на медиальной поверхности — ресничный. Он прежде всего участвует в распознавании ароматических веществ, которые используются определенными видами животных в качестве обонятельных химических сигналов (феромоны). Для человека есть свидетельства о действенности веществ такого рода, схожих по структуре с мужскими и женскими половыми гормонами. Функциональность вомероназального органа у человека в настоящее время находится под вопросом.

Интересно, что сперматозоиды обладают всеми молекулярными компонентами, присущими обонятельному сигнальному каскаду. Поэтому их тоже можно рассматривать как «обонятельные клетки с длинным хвостом». С помощью обонятельных рецепторов сперматозоиды могут следовать за специфическими запахами и посредством положительного хемотаксиса находить яйцеклетку (см. 19.4).

### 19.4. *Нарушение репродуктивной функции*

В мире примерно 70 млн пар страдают от бесплодия, более полумиллиона из них в Германии. В 40% случаев причина бесплодия заключается в мужчине. Если не принимать во внимание нарушения морфологии и подвижности сперматозоидов, остается от 10 до 20% мужчин, у которых клинически значимые параметры спермы находятся в норме, женщина способна к деторождению, но тем не менее беременность не наступает. Здесь причины, скорее всего, кроются в дефектах структуры или репертуара обонятельных рецепторов сперматозоидов. Такие патофизиологические изменения должны играть решающую роль при нахождении яйцеклетки или в процессе оплодотворения. Поскольку в носу находятся те же обонятельные рецепторы, что и у сперматозоидов, с помощью проверки обоняния можно сделать выводы о функциональности рецепторов сперматозоидов. Частичная аносмия, например, по причине дефекта гена определенного обонятельного рецептора приводит к обонятельной дисфункции, а также к дисфункции сперматозоидов. Известно более 30 различных белков обонятельных рецепторов, которые есть в сперматозоидах и могут нести ответственность за нарушение репродуктивной функции. Специфические блокаторы этих рецепторов могут применяться в качестве негормональных контрацептивов, поскольку они блокируют нахождение пути к яйцеклетке у сперматозоидов.

### Коротко

**Чувствительность к запахам**

При определении обонятельных порогов различают порог восприятия, распознавания и различения: зачастую они охватывают диапазон концентраций, различающихся в десятки раз.

На обоняние влияют различные физические факторы, такие как температура и влажность воздуха, а также физиологические параметры, например концентрация гормонов. Субъективная оценка запаха по критериям «приятный» «неприятный» называется гедонистической оценкой. Эта оценка не обусловлена генетически, а формируется под влиянием воспитания и культуры, а также личного опыта знакомства с каким-либо запахом в течение жизни.

**Ароматические вещества** в высоких концентрациях часто вызывают неприятные ощущения, вплоть до болезненного раздражения. За это отвечает система тройничного нерва в носовой и ротовой полости. Она нередко реагирует с большей задержкой и несколько менее выраженной адаптацией.

**Биологическое значение обоняния** прежде всего заключается в распознавании испорченных продуктов питания и опасных веществ. Кроме того, запахи играют важную роль в межличностной коммуникации, в области социальных отношений, размножении

(сперматозоиды), а также в вегетативном и гормональном контроле.
Наряду с обонятельной системой в восприятии запахов принимают участие вомероназальная система и тройничный нерв. Все вместе они позволяют восприятию запахов, зачастую неосознанно, внедряться в нашу жизнь на всех уровнях. О значении якобсонова органа в настоящее время пока нет единой точки зрения.

## Литература


Buck LB (2000) The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. Cell 100: 611–618

Jayaram Chandrashekar, Mark A. Hoon, Nicholas J. P. Ryba and Charles S. Zuker (2006) the receptors and cells for mammalian taste. Nature 444: 288–294

Hatt H and Dee R (2008) Das Maiglöckchen-Phänomen. Piper, München

Firestein S (2001) How the olfactory system makes sense of scents. Nature 413: 211–218

Hatt H (1991) In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg) Pathophysiologie des Menschen. VCH, Weinheim

Lindemann B (2001) Receptors and transduction in taste. Nature 413: 219–225

Mombaerts P (2004) Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nat Rev Neurosci 5: 263–278

Rasche S, Toetter B, Adler J, Tschapek A, Doerner JF, Kurtenbach S, Hatt H, Meyer H, Warscheid B, Neuhaus EM (2010) Tmem16b is specifically expressed in the cilia of olfactory sensory neurons. Cem Senses 35: 239–45

Reed RR (2004) After the holy grail: establishing a molecular basis for mammalian olfaction. Cell 116: 329–336

Ronnett GV, Moon C (2002) G-proteins and olfactory signal transduction. Annu Rev Physiol 64: 189–222

Smail DM (2006) Central gustatory processing in humans. Adv Otorhinolaryngol 63: 191–220

Spehr M, Gisselmann G, Poplawsky A, Riffel JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H (2003) Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. Science 299: 2054–2058

# IV

# РЕГУЛЯЦИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

**ГЛАВА 20.** ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

**ГЛАВА 21.** ГОРМОНЫ

**ГЛАВА 22.** РАЗМНОЖЕНИЕ

# Глава 20

# Вегетативная нервная система

*Вильфрид Йениг*

## Введение

Вегетативная нервная регуляция происходит очень точно (например, регуляция артериального давления, объема жидкости, температуры тела, органов малого таза (мочевого пузыря, кишечника и половых органов), желудочно-кишечного тракта, иммунной системы и т. д.). Будучи здоровыми, мы редко задумываемся об этом. При заболеваниях регуляция часто нарушается. Терапевты, хирурги, педиатры, гинекологи и т. д. ежедневно сталкиваются с этими нарушениями.

Следующий случай показывает, что точная вегетативная регуляция может полностью отказать и у здорового человека.

Девушка принимала участие в рок-концерте жарким душным летним вечером. Она с нетерпением ожидала предстоящий концерт любимой группы в течение нескольких недель. В ходе концерта на эмоциональном подъеме девушка побледнела, у нее закружилась голова, и она упала в обморок. Врач «скорой помощи» установил бессознательное состояние, низкую частоту сердцебиения, низкое артериальное давление и слабый пульс. Через некоторое время девушка пришла в себя. Врач посоветовал ей пить большое количество жидкости и разрешил принимать дальнейшее участие в концерте.

Что произошло с этой девушкой? Кратковременная потеря сознания с потерей двигательной активности (синкопальное состояние; от греч. «синкоптеин» — разбивать, ломаться) была результатом гипоперфузии мозга. Это кратковременное нарушение регуляции артериального давления развилось в центральной нервной системе в результате снижения активности сосудосуживающих нейронов и, предположительно, нейронального торможения сердца. Следующие факторы, вероятно, способствовали возникновению синкопального состояния:

- высокая температура окружающей среды, расширение сосудов кожи и потеря жидкости в результате потоотделения;
- снижение венозного возврата крови к сердцу;
- кортикальное торможение центра кровообращения при эмоциональном возбуждении;
- предрасположенность к развитию синкопальных состояний.

Примерно у 3% населения могут возникать такие состояния. Центральные нервные механизмы до сих пор неизвестны.

## 20.1. Периферическая вегетативная нервная система: симпатический и парасимпатический отделы

### *Структура периферической вегетативной нервной системы*

**!** Периферическая вегетативная нервная система состоит из трех частей: симпатического (тораколюмбального) отдела, парасимпатического (краниосакрального) отдела и энтеральной нервной системы.

Конечные нейроны симпатического и парасимпатического отделов расположены вне ЦНС. Скопление клеточных тел таких нейронов называют вегетативными ганглиями. Их аксоны проецируют информацию из ганглиев к эффекторным органам; поэтому сами нейроны называют постганглионарными (или ганглионарными). Нейроны, аксоны которых проникают в ганглии и образуют синаптические контакты на дендритах и телах постганглионарных нейронов, называют преган-

глионарными нейронами. Их тела лежат в спинном мозге и стволе мозга. Основной элемент периферии симпатической и парасимпатической нервной системы состоит из двух популяций нейронов, соединенных последовательно (**рис. 20.1** и 20.5). Оба отдела вегетативной системы имеют различное происхождение: волокна симпатической иннервации выходят из грудного отдела спинного мозга и верхних двух или трех сегментов поясничного отдела, поэтому он называется тораколюмбальным отделом. Волокна парасимпатического отдела выходят из ствола мозга и крестцового отдела спинного мозга, поэтому он называется краниокрестцовым. Понятия «симпатический» и «парасимпатический» ограничиваются эфферентными преганглионарными и постганглионарными нейронами. Афференты, иннервирующие внутренние органы, нейтрально называются висцеральными афферентами.

Энтеральная нервная система — это особая нервная система желудочно-кишечного тракта; она функционирует без влияния спинного мозга и ствола мозга (разд. 20.4).

### *Симпатический отдел*

> **!** Клеточные тела симпатических преганглионарных нейронов располагаются в грудино-поясничном отделе спинного мозга, а тела постганглионарных нейронов — в паравертебральных симпатических стволах или в превертебральных ганглиях в брюшной полости.

**Преганглионарные нейроны.** Симпатические преганглионарные нейроны в зоне от грудного до верхней части поясничного отделов спинного мозга проецируют информацию в расположенные с обеих сторон паравертебральные ганглии или в непарные превертебральные ганглии брюшной полости через передние корешки и белые соединительные ветви (*rami communicantes albi*; рис. 20.11). Их аксоны могут быть миелинизированы или не-

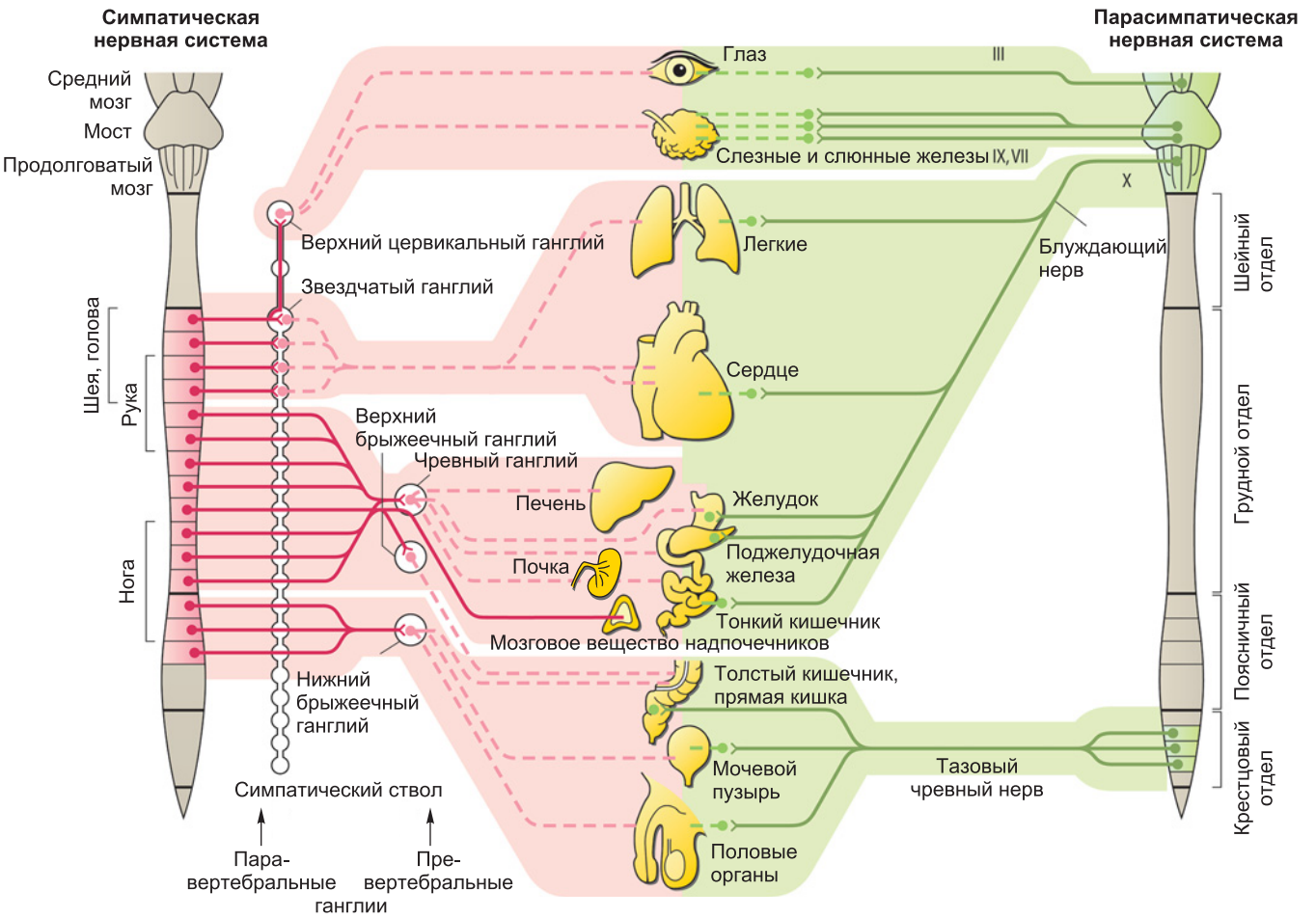



**Рис. 20.1. Строение периферической вегетативной нервной системы.** *Жирные красные* и *зеленые линии* обозначают преганглионарные аксоны; *тонкие пунктирные красные* и *зеленые линии* — постганглионарные аксоны. Симпатическая иннервация кровеносных сосудов, потовых желез и мускулатуры волосяных фолликулов берет свое начало во всех грудино-поясничных сегментах. Ее начало для конечностей и головы указано *слева* (III, VII, IX, X — черепные нервы)

миелинизированы и проводят информацию со скоростью < 1–15 м/с.

**Ганглии.** Большинство симпатических ганглиев расположено вдали от органов. Некоторые постганглионарные нейроны, иннервирующие органы малого таза, лежат вблизи органов. Паравертебральные ганглии организованы в симпатические стволы. От симпатических стволов немиелинизированные постганглионарные аксоны идут либо через серые соединительные ветви (*rami communicantes grisei*; рис. 20.11) к эффекторам туловища и конечностей, либо через специальные нервы к органам в области головы, груди, брюшной области и области таза (рис. 20.1.). От превертебральных ганглиев брюшной полости постганглионарные волокна через нервные сплетения или специальные нервы проникают в органы брюшной и тазовой областей.

**Эффекторы.** Эффекторными клетками симпатического отдела являются гладкомышечные клетки всех органов (сосудов, внутренних органов, органов выделения, легких, зрачков), клетки миокарда и, в частности, экзокринных желез (потовых, слюнных и поджелудочной желез). Кроме того, симпатический отдел иннервирует жировые клетки, шишковидную железу, почечные канальцы и лимфоидную ткань (например, тимус, селезенку, пейеровы бляшки в кишечнике и лимфатические узлы).

### *Парасимпатический отдел*

**!** Клеточные тела парасимпатических преганглионарных нейронов располагаются в стволе мозга и крестцовом отделе спинного мозга и передают информацию постганглионарным нейронам, локализованным вблизи органов.

**Преганглионарные нейроны.** Клеточные тела преганглионарных парасимпатических нейронов расположены в крестцовом отделе спинного мозга и в стволе мозга (рис. 20.1). Их аксоны могут быть миелинизированными или немиелинизированными и очень длинными. Они проходят в составе специальных нервов к локализованным вблизи органов парасимпатическим постганглионарным нейронам.

**Ганглии и эффекторы.** Крупные парасимпатические ганглии есть только в области головы и таза рядом с эффекторными органами, прочие постганглионарные нейроны расположены в стенках желудочно-кишечного тракта (интрамуральные ганглии), сердца и легких. Парасимпатический отдел иннервирует гладкую мускулатуру органов и железы желудочно-кишечного тракта, органы выделения, половые органы и легкие, а также предсердия, слезные и слюнные железы и внутренние глазные мышцы. За исключением артерий половых органов (особенно пениса, клитора и малых половых губ), слизистой оболочки кишечника и частей кожи лица и головы он не иннервирует гладкую мускулатуру сосудов.

### *Висцеральные афференты*

**!** Висцеральные афференты передают механическую и химическую информацию от внутренних органов в спинной мозг и нижнюю часть ствола мозга.

**Вагальные и спинальные висцеральные афференты.** Около 80% всех аксонов блуждающего нерва и около 50% всех аксонов в спинальных внутренностных нервах являются афферентными. Эти афференты идут от рецепторов внутренних органов и поэтому называются висцеральными афферентами. Их клеточные тела располагаются в нижнем ганглии (некоторые в верхнем ганглии) блуждающего нерва и в спинальных ганглиях (спинальные висцеральные афференты). Афференты артериальных барорецепторов и хеморецепторов в каротидном синусе идут в составе языкоглоточного нерва (клеточные тела лежат в каменистом ганглии). Висцеральные афференты, идущие к стволу мозга и крестцовому отделу спинного мозга, вовлечены в нейронную регуляцию внутренних органов таких как легкие, сердце, кровеносная система, желудочно-кишечный тракт, органы выделения, половые органы.

**Механо- и хемочувствительность.** Большинство висцеральных афферентов обладают механочувствительностью и при растяжении стенок полых органов определяют давление внутри полости (например, артериальные барорецепторы и крестцовые афференты мочевого пузыря) или объем органов (например, афференты желудочно-кишечного тракта, правого предсердия и легких). Другие механочувствительные афференты слизистой оболочки кишечника адекватно возбуждаются при стимуляции сдвигом. Некоторые афференты хемочувствительны (например, хеморецепторы в стенке аорты и сонной артерии, осморецепторы в печени, глюкорецепторы в слизистой оболочке кишечника). Функции висцеральных афферентов описаны в соответствующих главах.

**Висцеральные афференты и боль.** Стимулы, которые могут вызвать висцеральные болевые ощущения (например, сильное растяжение и сокращение желудочно-кишечного тракта или мочевого пузыря, растяжение брыжейки, ишемическое раздражение), кодируются импульсной активностью спинальных (грудных, поясничных и крестцовых) висцеральных афферентов, но не афферентов блуждающего нерва. Ноцицепторы этих спинальных афферентов расположены в серозной оболочке, брыжейке и, вероятно, также в стенках органов.

### *Действие симпатического и парасимпатического отделов*

**!** Симпатический и парасимпатический отделы на периферии состоят из множества анатомически разделенных вегетативных моторных окончаний, которые передают центральные сигналы многим эффекторным органам.

Пре- и постганглионарные нейроны образуют нейронную цепь, через которую импульсная активность передается от спинного мозга или ствола мозга к эффекторным клеткам. Эти цепочки нейронов называются вегетативными моторными окончаниями. Каждое окончание иннервирует только один тип эффекторных клеток, и нейроны одного окончания называются по типу эффекторных клеток (например, вазоконстрикторы кожи, мышц, мотонейроны зрачка и т. д.). Физиологическое возбуждение периферических вегетативных нейронов вызывает эффекторные реакции со следующими характеристиками (**табл. 20.1**):

- Большинство эффекторных реакций включают в себя сокращение, секрецию или метаболические

**Таблица 20.1.** Эффекты активации симпатического и парасимпатического отделов в отдельных органах

| Орган или система органов | Парасимпатический отдел | Симпатический отдел | Аденорецепторы |
|---|---|---|---|
| **Сердце** | Снижение частоты сердцебиения | Увеличение частоты сердцебиения | $\beta_1$ |
| | Снижение силы сокращения (только предсердия) | Увеличение силы сокращения (предсердия, желудочки) | $\beta_1$ |
| **Артерии** | | | |
| — в коже (туловище, конечности) | 0 | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| — в коже и слизистой оболочке (лицо) | Вазодилатация | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| — в брюшной полости | 0 | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| — в скелетной мышце | 0 | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| | | Вазодилатация (только адреналин) | $\beta_2$ |
| | | Вазодилатация (холинергическая) | |
| — в сердце (коронарные сосуды) | Вазодилатация (?) | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| — в пенисе/клиторе, матке, влагалище | Вазодилатация | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| — в мозге (внутричерепное) | Вазодилатация | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| — в слюнных железах | Вазодилатация | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| **Вены** | 0 | Вазоконстрикция | $\alpha_1$ |
| **Желудочно-кишечный тракт** | | | |
| Лонгитудинальная и циркулярная мускулатура | Увеличение подвижности | Снижение подвижности | $\alpha_2$ и $\beta_1$ |
| Сфинктеры | Расслабление | Сокращение | $\alpha_1$ |
| **Капсула селезенки** | 0 | Сокращение | |
| **Почка** | | | |
| Юкстагломерулярные клетки | 0 | Увеличение секреции ренина | $\beta_1$ |
| **Трубочки** | 0 | Увеличение реабсорбции натрия | $\alpha_1$ |
| **Мочевой пузырь** | | | |
| Детрузор мочевого пузыря | Сокращение | Расслабление (ограничено) | $\beta_2$ |
| Треугольник мочевого пузыря (внутренний сфинктер) | 0 | Сокращение | $\alpha_1$ |

*Окончание табл. 20.1*

| Орган или система органов | Парасимпатический отдел | Симпатический отдел | Адренорецепторы |
|---|---|---|---|
| Уретра (мочеточник) | Расслабление | Сокращение | $\alpha_1$ |
| **Половые органы** | | | |
| Семенной пузырек, простата | 0 | Сокращение | $\alpha_1$ |
| Семявыносящие протоки | 0 | Сокращение | $\alpha_1$ |
| Матка | 0 | Сокращение | $\alpha_1$ |
| | | Расслабление (независимо от вида и гормонального статуса) | $\beta_2$ |
| **Глаз** | | | |
| Дилататор зрачка | 0 | Сокращение (мидриаз) | $\alpha_1$ |
| Сфинктер зрачка | Сокращение (миоз) | 0 | |
| Цилиарная мышца | Сокращение Ближняя аккомодация | | |
| Тарзальная мышца | 0 | Сокращение (натяжение век) | |
| Орбитальная мышца | 0 | Сокращение (протрузия глазного яблока) | |
| **Мускулатура трахеи/бронхов** | Сокращение | Расслабление (преимущественно адреналин) | $\beta_2$ |
| **Мышцы, поднимающие волосы** | 0 | Сокращение | $\alpha_1$ |
| **Экзокринные железы** | | | |
| Слюнные железы | Сильная серозная секреция | Слабая слизистая секреция (подчелюстные слюнные железы) | $\alpha_1$ |
| Слезные железы | Секреция | 0 | |
| Железы в носоглотке | Секреция | 0 | |
| Бронхиальные железы | Секреция | ? | |
| Потовые железы | 0 | Секреция (холинергическая) | |
| Железы пищеварительного тракта (желудок, поджелудочная железа) | Секреция | Снижение секреции или 0 | |
| Слизистая оболочка (тонкий и толстый кишечник) | Секреция | Транспорт жидкости из просвета | |
| **Эпифиз (шишковидная железа)** | 0 | Увеличение синтеза мелатонина | $\beta_2$ |
| **Бурая жировая ткань** | 0 | Выработка тепла | $\beta_3$ |
| **Обмен веществ** | | | |
| Печень | 0 | Гликогенолиз, глюконеогенез | $\beta_2$ |
| Жировые клетки | 0 | Липолиз (увеличение количества свободных жирных кислот в крови) | $\beta_2$ |
| Секреция инсулина (β-клетки островков Лангерганса) | Секреция | Снижение секреции | $\alpha_2$ |
| Секреция глюкагона (α-клетки островков Лангерганса) | | Секреция | β |
| Лимфоидная ткань | 0 | Торможение | α |

эффекты (гликогенолиз, липолиз). Расслабление или подавление секреции встречается редко.

- Большинство эффекторных органов реагирует на активацию только одного отдела вегетативной системы (например, почти все кровеносные сосуды).
- Некоторые эффекторные органы реагируют на активацию обоих отделов вегетативной системы (например, сердце, мочевой пузырь, радужная оболочка глаза).
- Антагонистические реакции между симпатическим и парасимпатическим отделом (например, в водителе ритма сердца) являются, скорее, исключением, чем правилом.

Часто высказываемое мнение, что симпатический и парасимпатический отделы в целом действуют на эффекторные клетки антагонистически, неверно. Функционально обе системы дополняют друг друга.

**Коротко**

**Периферическая вегетативная нервная система**

Периферическая вегетативная нервная система состоит из симпатического, парасимпатического отделов и энтеральной нервной системы.

- Симпатические волокна выходят из грудного отдела и верхних 2–3 сегментов поясничного отдела спинного мозга, вследствии чего эту систему называют также тораколюмбальным отделом.
- Парасимпатические волокна выходят из ствола мозга и крестцового отдела спинного мозга, и эту систему называют краниокрестцовым отделом.
- Энтеральная нервная система является специализированной нервной системой, функционирующей независимо от ЦНС.

Понятия «симпатический» и «парасимпатический» относятся к эфферентным пре- и постганглионарным нейронам. Афференты внутренних органов называются висцеральными афферентами. Пре- и постганглионарные нейроны, связанные синаптическими контактами в вегетативных ганглиях, образуют множество вегетативных моторных окончаний, определяемых иннервируемыми ими типами эффекторных клеток.

## 20.2. Медиаторы и их рецепторы в симпатическом и парасимпатическом отделах

*Классические медиаторы в периферической вегетативной нервной системе*

! Передача сигнала в периферической нервной системе происходит посредством химических реакций; она опосредована в основном ацетилхолином и норадреналином, которые оказывают действие через холинергические или адренергические рецепторы.

**Передача возбуждения в вегетативной нервной системе.** Химическая передача возбуждения от преганглионарного к постганглионарному нейрону и от постганглионарного нейрона к эффекторному органу осуществляется в периферической вегетативной нервной системе по тем же механизмам, что и в нервно-мышечной концевой пластинке и в центральных синапсах (разд. 5.4). В отличие от двигательной концевой пластинки, пре- и постсинаптические структуры в вегетативной нервной системе очень разнообразны (клетки миокарда, гладкомышечные клетки, железистые клетки, нейроны), так же как плотность и паттерны иннервации вегетативных эффекторов.

**Ацетилхолин.** Ацетилхолин высвобождается всеми преганглионарными нервными окончаниями и большинством постганглионарных парасимпатических нейронов (**рис. 20.2**). Кроме того, симпатические постганглионарные нейроны в потовых железах и, возможно, вазодилататорные симпатические постганглионарные нейроны в резистивных сосудах скелетной мускулатуры также высвобождают ацетилхолин. Ацетилхолин действует через никотиновые и мускариновые рецепторы:

- никотиновые эффекты ацетилхолина и никотина в постганглионарных нейронах опосредуются рецепторами, открывающими лигандуправляемые ионные каналы;
- мускариновые эффекты ацетилхолина и соответствующих фармацевтических препаратов в эффекторных клетках опосредуются рецепторами, связанными с G-белками, которые через внутриклеточные сигнальные пути модифицируют либо работу ионных каналов, либо сокра-

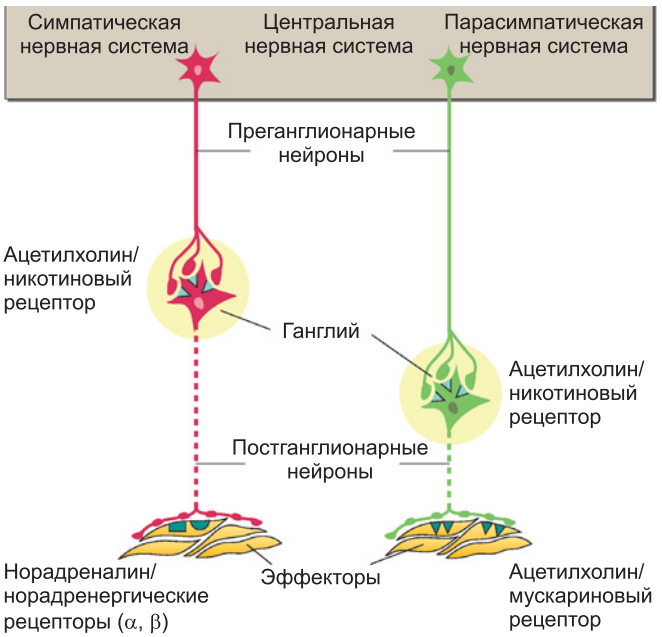



**Рис. 20.2. Медиаторы и соответствующие рецепторы на периферии симпатической и парасимпатической нервных систем**

тительную способность клеток, или другие клеточные функции (разд. 5.8).

Молекулярные структуры обоих типов рецепторов описываются ниже. На сегодняшний день по структурным и фармакологическим критериям в различных тканях выделяют, по меньшей мере, четыре типа никотиновых и пять типов мускариновых рецепторов.

**Блокада и усиление действия ацетилхолина.** Оба эффекта ацетилхолина можно избирательно блокировать определенными лекарственными средствами. Эти фармацевтические препараты конкурируют с ацетилхолином за связывание с постсинаптическими холинергическими рецепторами, и, не имея собственных агонистических действий, таким образом препятствуют действию ацетилхолина. Никотиновые эффекты ацетилхолина в постганглионарных нейронах можно блокировать четвертичными аммониевыми основаниями. Эти вещества называют ганглиоблокаторами. Мускариновые эффекты ацетилхолина могут быть блокированы атропином, ядом белладонны, или красавки обыкновенной. В фармакологии препараты, действующие на эффекторные клетки так же, как и постганглионарные парасимпатические нейроны (холинергические), называют парасимпатомиметиками. Фармацевтические препараты, которые ликвидируют или ослабляют действие ацетилхолина на вегетативные эффекторные клетки, называют парасимпатолитиками. Это антимускариновые фармацевтические препараты; к их типичным представителям относится атропин.

**Норадреналин и адреналин.** Медиатором в большинстве симпатических постганглионарных нервных окончаний служит норадреналин. Поэтому такие нейроны называют норадренергическими (рис. 20.2). Клетки мозгового вещества надпочечников выделяют в кровоток преимущественно адреналин. В периферической нервной системе адреналин служит медиатором только у низших позвоночных и птиц, однако он выступает в качестве медиатора в ЦНС. Норадреналин и адреналин являются катехоламинами (разд. 5.5).

- Фармацевтические препараты, имитирующие действие симпатических норадренергических нейронов на органы с вегетативной иннервацией, называют симпатомиметиками. Фармацевтические препараты, которые снимают действие катехоламинов на органы, называют симпатолитиками (антиадренергическими средствами).

**Адренорецепторы.** Мембранные рецепторы адреналина и норадреналина называют адреноцепторами. В соответствии с двумя фармакологическими критериями различают α- и β-адренорецепторы.

Критерии различия α- и β-адренорецепторов:
- эффективность эквимолярных доз различных катехоламинов, производящих эффекты, опосредуемые α и β-адренорецепторами;
- эффективность фармацевтических препаратов (симпатолитиков), необходимых для блокирования α- и β-рецепторных эффектов.

**Молекулярная структура адренорецепторов.** Адренорецепторы представляют собой трансмембранные белки с семью спиральными структурами, расположенными в мембранах эффекторных клеток, а также с петлями и концевыми цепями на внеклеточной стороне (рецепторная) и на внутриклеточной стороне (для связи с внутриклеточными сигнальными путями).

Различают два типа α-адренорецепторов ($\alpha_1$ и $\alpha_2$), каждый из которых в свою очередь подразделяется на три подтипа, и три типа β-адренорецепторов. Адреналин и норадреналин оказывают примерно равное воздействие на $\alpha_1$-адренорецепторы и $\beta_3$-адренорецепторы; норадреналин сильнее, чем адреналин, действует на $\beta_1$-адренорецепторы; адреналин сильнее действует на $\alpha_2$- и $\beta_2$-адренорецепторы:

- $\alpha_1$-адренорецепторы опосредуют действие медиаторов через активацию фосфолипазы С и последующий фосфоинозитидный сигнальный каскад. Они присутствуют постсинаптически в периферических органах-мишенях вегетативной нервной системы;
- $\alpha_2$-адренорецепторы оказывают действие через торможение аденилатциклазы или прямое связывание с ионными каналами через G-белок. Они находятся в пресинаптических нервных окончаниях вегетативных нейронов в качестве ауторецепторов (разд. 20.3), а также постсинаптически в органах-мишенях и в ЦНС;
- β-адренорецепторы опосредуют эффекты медиаторов путем активации аденилатциклазы. На периферии $\beta_1$-адренорецепторы в основном локализованы в сердце, а также опосредуют симпатическое воздействие на высвобождение ренина и свободных жирных кислот (липолиз). В основном $\beta_2$-адренорецепторы опосредуют метаболические реакции (гликогенолиз в печени, липолиз) и некоторые другие воздействия (например, расслабление мускулатуры бронхов, активацию синтеза мелатонина в эпифизе).

**Физиологические эффекты адренорецепторов.** Большинство тканей, на которые могут оказывать влияние адреналин и норадреналин, имеют на своих клеточных мембранах как α-, так и β-адренорецепторы, опосредующие, как правило, противоположные эффекты. В физиологических условиях реакция органа зависит от преобладания эффекта того или иного адренорецептора. В табл. 20.1 представлено, какие адренорецепторы опосредуют физиологические эффекты катехоламинов адреналина и норадреналина в важнейших органах.

На сегодняшний день биологическое значение разделения адренорецепторов на разные типы в некоторой степени ясно только для $\alpha_1$- и $\alpha_2$-адренорецепторов.

### 20.1. *Дефекты дофамин-β-гидроксилазы (ДБГ) в норадренергических нейронах*

**Патология.** Фермент ДБГ превращает дофамин в норадреналин. ДБГ обнаруживается в пузырьках вазодилататорных симпатических норадренергических нервных волокон и в клетках мозгового вещества надпочечников. У небольшой группы пациентов норадренергические нейроны и клетки мозгового вещества надпочечников из-за отсутствия этого фермента не могут синтезировать норадреналин или адреналин и высвобождать его при возбуждении.

**Симптомы.** В результате ферментативного дефекта происходит нарушение регуляции с участием симпатических норадренергических нейронов (например, регуляции сердечно-сосудистой системы: нейронный контроль артериального давления и кровоснабжения скелетной мускулатуры, внутренних органов и кожи), однако не возникают нарушения потоотделения (судомоторные нейроны являются холинергическими) и функций, которые опосредуются парасимпатическими нейронами. Концентрация норадреналина и адреналина в крови у таких пациентов ниже предела обнаружения.

**Терапия.** Больные с дефектом фермента успешно подвергаются лечению с помощью диоксифенилсерина. Это вещество активно захватывается норадренергическими нейронами и при участии фермента DOPA-декарбоксилазы путем декарбоксилирования превращается в норадреналин. В результате лечения нарушения регуляции у таких пациентов исчезают. Фармакологическая терапия должна осуществляться на протяжении всей жизни.

## *Колокализованные неклассические медиаторы*

**!** В передаче сигнала в периферической вегетативной нервной системе наряду с ацетилхолином и норадреналином принимают участие в качестве медиаторов АТФ, NO и различные нейропептиды.

**Аденозинтрифосфат.** В некоторых участках вегетативной системы аденозинтрифосфат (АТФ) выступает в роли медиатора, колокализованного с норадреналином или ацетилхолином в одних и тех же пузырьках. АТФ высвобождается при деполяризации пресинаптических окончаний вместе с норадреналином или ацетилхолином и связывается с пуриноцепторами в мембранах эффекторных клеток. Известным примером пуринергической передачи служит синаптическая передача сигнала от постганглионарных симпатических нейронов в гладкую мускулатуру определенных артериол (см. внизу) и семенников. Каким образом в эффекторных клетках интегрируется «классическая» (холинергическая или норадренергическая) и пуринергическая передача, зависит от конкретной комбинации подтипов рецепторов.

**Оксид азота.** Все до сих пор известные медиаторы накапливаются в везикулах пресинаптических окончаний и оказывают свое действие через рецепторы в мембранах эффекторных клеток. Оксид азота (NO) является первым представителем класса синаптических медиаторов в ЦНС и в периферической вегетативной нервной системе, который не обладает данными качествами (разд. 5.7 и 5.8). NO синтезируется при активации нейронов из аргинина, диффундирует из пресинаптических окончаний и внутриклеточно воздействует на циклический гуанозинмонофосфат в постсинаптическом окончании. Период его распада во внеклеточном пространстве составляет примерно 5 с. Вполне вероятно, что NO в качестве медиатора высвобождается постганглионарными парасимпатическими нейронами в эректильные ткани пениса (разд. 20.8) и мотонейронами энтеральной нервной системы, иннервирующими кольцевую мускулатуру (разд. 20.4), а также, предположительно, другими вегетативными нейронами при возбуждении и вызывает расслабление гладкой мускулатуры.

**Комедиаторы NO.** Нейроны, которые синтезируют и высвобождают NO, используют и другие медиаторы. Так, вазодилататорные парасимпатические нейроны эректильной ткани пениса и мотонейроны, расслабляющие кольцевую мускулатуру кишечника (рис. 20.9), при возбуждении тоже выделяют ацетилхолин и/или нейропептид ВИП (вазоактивный интестинальный пептид). Все три медиатора расслабляют гладкую мускулатуру, но различаются по быстроте и длительности эффектов: NO начинает действовать быстрее всех, а ВИП действует медленнее и дольше всех.

**Нейропептиды.** В варикозах аксонов многих вегетативных постганглионарных нейронов нейропептиды колокализуются с классическими медиаторами. Так, в холинергических нейронах потовых желез (судомоторные нейроны, симпатические), слюнных желез (экскреторные мотонейроны, парасимпатические) и завитковых артерий эректильной ткани половых органов (вазодилататорные нейроны, парасимпатические) колокализованы ацетилхолин и ВИП, а во многих постганглионарных норадренергических нейронах кровеносных сосудов — норадреналин и нейропептид Y (NPY). Многие преганглионарные нейроны наряду с ацетилхолином содержат один или несколько нейропептидов. Пептиды и классические медиаторы колокализуются в крупных везикулах. Ниже представлены факты подтверждающие, что нейропептиды могут действовать как медиаторы.

- Нейропептиды выделяются из варикозов при нервном раздражении, особенно при повышенной частоте импульсации и при пачечной активности нейронов.
- Нейропептиды обладают тем же действием на эффекторные органы, что и колокализованные классические медиаторы. В слюнных и по-

товых железах они вызывают расширение сосудов.

- Фармакологическая блокада действия классических медиаторов не препятствует действию пептидов.

Предположительно, нейропептиды усиливают действие классических медиаторов и особенно эффективны в поддержании тонических реакций эффекторных органов при длительной активации нейронов (например, длительной вазоконстрикции резистивных сосудов, расширении артерий в эректильной ткани половых органов, расширении сосудов вокруг ацинусов слюнных и потовых желез).

### *Мозговое вещество надпочечников*

**!** Гормон адреналин мозгового вещества надпочечников регулирует обмен веществ; прежде всего он служит для быстрого обеспечения энергией.

**Выделение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников.** Мозговое вещество надпочечников состоит из клеток, которые по своему эмбриональному происхождению схожи с постганглионарными нейронами. Секреция катехоламинов из мозгового вещества надпочечников регулируется исключительно преганглионарными нейронами грудного отдела спинного мозга (T5–T11) через холинергические синапсы (рис. 20.1). Возбуждение преганглионарных аксонов у человека приводит к выбросу в кровеносное русло смеси из 80% адреналина и 20% норадреналина. Адреналин и норадреналин производятся различными клетками мозгового вещества надпочечников. Продукция в покое составляет примерно 8–10 г на килограмм массы тела в минуту.

У человека почти во всех физиологических условиях концентрация норадреналина в крови в 3–5 раз выше, чем концентрация адреналина. До 95% циркулирующего норадреналина выделяется из окончаний симпатических постганглионарных нейронов, остальное происходит из мозгового вещества надпочечников.

**Адреналин как метаболический гормон.** Адреналин преимущественно используется для регуляции метаболических процессов. Он мобилизует каталитически свободные жирные кислоты из жировой ткани, а также глюкозу и лактат из гликогена (табл. 20.1). Его метаболические эффекты опосредованы $\beta_2$-адренорецепторами. Адреналин в физиологической концентрации практически не влияет на вегетативно иннервированные эффекторные органы. Функция циркулирующего норадреналина в физиологических условиях неясна.

**Мозговое вещество надпочечников и реакция в экстренных ситуациях.** В чрезвычайных ситуациях, таких как потеря крови, переохлаждение, гипогликемия, гипоксия, ожог или чрезмерное физическое истощение, продукция катехоламинов мозговым веществом надпочечников может увеличиваться в 10 раз по сравнению с продукцией в покое, что контролируется гипоталамусом и лимбической системой. Ответы эффекторных органов, которые регулируются в таких ситуациях путем активации постганглионарных симпатических нейронов и мозгового вещества надпочечников, называются экстренной реакцией (реакция «бей или беги», «*fight or fly*»). Во время протекания реакций кажется, что все выходы симпатической нервной системы активируются едино. Такая одновременная активация всей симпатической нервной системы в экстремальных условиях происходит редко.

**Коротко**

**Медиаторы и их рецепторы в симпатическом и парасимпатическом отделах**

К медиаторам на периферии симпатического и парасимпатического отделов относятся ацетилхолин и норадреналин. Ацетилхолин действует через никотиновые (ганглии) и мускариновые рецепторы (эффекторные органы). Норадреналин действует через α- и β-адренорецепторы.

Помимо ацетилхолина и норадреналина в качестве медиаторов в периферической вегетативной нервной системе используются другие соединения, такие как АТФ, монооксид азота и, предположительно, нейропептиды.

Среди адренорецепторов различают α- и β-типы адренорецепторов, которые в свою очередь подразделяются на подтипы в соответствии с различными критериями.

Адреналин из мозгового вещества надпочечников в основном действует как метаболический гормон.

## 20.3. Передача сигнала в периферической симпатической и парасимпатической нервной системе

### *Принцип нейроэффекторной передачи*

**!** В варикозах постганглионарных аксонов происходит синтез и накопление медиаторов, которые после высвобождения действуют на синцитии эффекторных органов.

**Функциональные синцитии эффекторных клеток.** Клетки большинства вегетативных эффекторных органов (гладкомышечные клетки, клетки миокарда, железистые клетки) связаны друг с другом контактами низкого электрического сопротивления (щелевыми контактами или нексусами) и образуют функциональные синцитии (**рис. 20.3**A и **20.4**A). Электрическая информация передается электротонически через нексусы в соседние клетки (разд. 5.10). Потенциалы действия в гладкомышечных клетках возникают

путем открывания потенциалзависимых кальциевых каналов, когда суммарные электрические события в области синцития превышают порог возбуждения. Распространение сверхпороговых и подпороговых импульсов зависит от пассивных электрических свойств синцития (сопротивление и емкость клеточных мембран и цитоплазмы). Таким образом запускаются сокращения или секреция всех клеток синцития как единого целого.

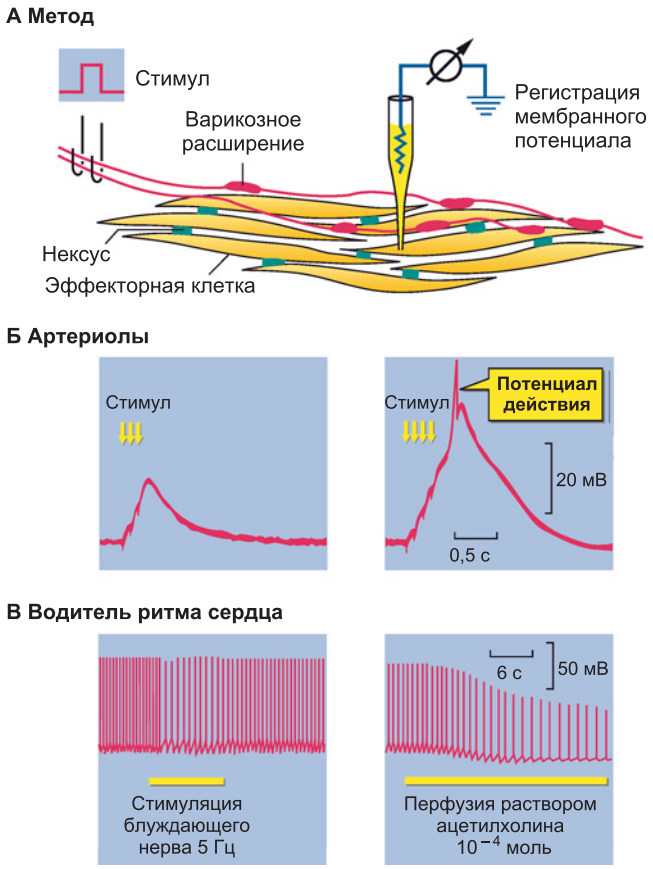



**Рис. 20.3. Нейроэффекторная передача на периферии вегетативной нервной системы. А.** Схема эксперимента по регистрации мембранного потенциала (МП) эффекторных клеток и электрической стимуляции нерва. **Б.** Внутриклеточная регистрация постсинаптических потенциалов гладкой мускулатуры артериолы в ответ на электрическое раздражение нерва тремя стимулами (10 Гц; *слева*: суммация постсинаптических потенциалов, подпороговая) или четырьмя стимулами (*справа*: суммация постсинаптических потенциалов и возникновение потенциала действия). **В.** Внутриклеточная регистрация потенциала клеток водителя ритма сердца у морской свинки. *Слева*: повторяющееся электрическое раздражение блуждающего нерва. Снижение частоты разрядки без гиперполяризации. *Справа*: перфузия препарата раствором ацетилхолина. Снижение частоты генерации ПД с гиперполяризацией, уменьшение амплитуды и длительности потенциалов действия; последнее происходит в результате снижения сопротивления мембраны при открывании $K^+$-каналов

**Нейроэффекторные синапсы.** Большинство норадренергических симпатических нейронов имеют длинные тонкие аксоны (рис. 20.4), которые многократно ветвятся в эффекторных органах и образуют сплетения. Длина концевых ветвей аксона может достигать 10 см и более. Концевые разветвления образуют многочисленные варикозы (100–200/мм). В них осуществляется синтез и накопление медиаторов. Большинство постганглионарных парасимпатических нейронов имеют короткие тонкие аксоны, которые тоже ветвятся в эффекторных органах, однако не так многочисленно и с меньшим числом варикозов. В большинстве эффекторных органов многие варикозы постганглионарных аксонов образуют тесные контакты с эффекторными клетками. Эти вегетативные нейроэффекторные контакты обладают гистологическими и физиологическими признаками классических синапсов (рис. 20.4Б). Они покрывают примерно 1% площади эффекторных клеток.

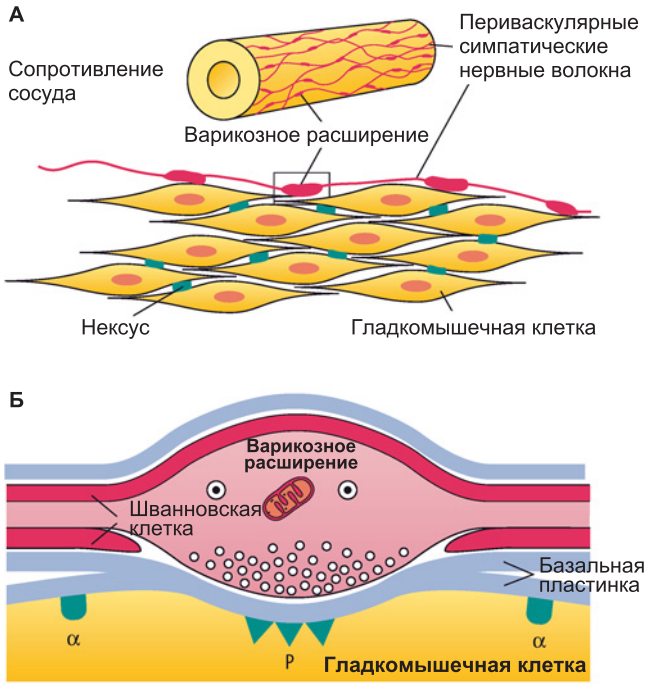



**Рис. 20.4. Нейрососудистая передача в мелких артериолах. А.** Периваскулярное норадренергическое сплетение, образованное постганглионарными вазоконстрикторными аксонами. Гладкомышечные клетки сосудов образуют функциональный синцитий с помощью нексусов (контакты с низким электрическим сопротивлением, см. коннексоны, разд. 5.10). Варикозы образуют тесные контакты с адвентициальными гладкомышечными клетками. **Б.** Схема строения нейрососудистого синапса. Варикоз с пресинаптической специализацией и скопление синаптических везикул, содержащих норадреналин и АТФ. Некоторые крупные везикулы также содержат нейропептиды. Постсинаптические рецепторы являются пуринорецепторами (P для АТФ). Экстрасинаптически локализованы α-адренорецепторы

**Химическая передача сигнала.** Химическая передача сигнала от постганглионарного нейрона к эффекторным клеткам осуществляется в основном (но не исключительно) через нейроэффекторные синапсы. При возбуждении постганглионарного нейрона из варикозов выделяется медиатор. Потенциал действия приводит к высвобождению содержимого везикулы (кванта) с вероятностью p = 0,01–0,05. Далее происходит кратковременное повышение концентрации медиатора(ов) в синаптической щели, возникает кратковременный синаптический ток через постсинаптическую мембрану и формирование небольшого постсинаптического потенциала.

Результирующий суммарный постсинаптический потенциал оказывается результатом пространственной суммации постсинаптических потенциалов при многих варикозах и по продолжительности и амплитуде зависит от пассивных электрических свойств электрически связанного объединения эффекторных клеток (функциональный синцитий; см. выше). Повторяющаяся активация постганглионарных нейронов приводит к временной суммации постсинаптических импульсов, и в случае превышения порога — к возникновению потенциалов действия. Потенциалы действия распространяются через комплекс эффекторных клеток и путем внутриклеточной мобилизации кальция вызывают эффекторную реакцию (например, сокращение гладкой мускулатуры, секрецию в железах).

### *Нейроэффекторная передача в клетки водителя ритма сердца и артериолы*

**!** Нейроэффекторная передача от постганглионарных нейронов к вегетативным эффекторным органам напоминает химическую передачу в классических синапсах.

**Нейроэффекторная передача в клетки водителя ритма сердца.** Практически все варикозы постганглионарных кардиомоторных нейронов образуют синапсы с клетками водителя ритма сердца. Возбуждение этих нейронов при электрическом раздражении преганглионарных аксонов блуждающего нерва приводит к выбросу ацетилхолина из варикозов в синаптическую щель. Ацетилхолин реагирует с внутрисинаптическими мускариновыми рецепторами и уменьшает частоту деполяризации клеток водителя ритма или полностью тормозит ее (сердце останавливается) без гиперполяризации мембранного потенциала (путем уменьшения проводимости $Na^+$; рис. 20.3В). Кроме того, ацетилхолин связывается с расположенными вне синапса рецепторами к ацетилхолину, гиперполяризует клетки водителя ритма путем повышения проводимости $K^+$ и уменьшает длительность потенциалов действия. Внутрисинаптические и экстрасинаптические механизмы мускариноподобного действия ацетилхолина различны. Внутриклеточный сигнальный путь от постсинаптических рецепторов к $Na^+$-каналам до сих пор неизвестен. Внутриклеточный сигнальный путь от внесинаптических рецепторов к $K^+$-каналам включает G-белок, аденилатциклазу и цАМФ. Функция экстрасинаптических рецепторов к ацетилхолину неизвестна.

**Нейрососудистая передача в артериолы.** Артериолы получают сильную иннервацию от норадренергических постганглионарных нейронов. Иннервированы только гладкомышечные клетки сосудов, граничащие с адвентицией. Многие варикозы, которые полностью не окружены оболочкой из шванновских клеток, образуют тесные синаптические контакты с гладкомышечными клетками. Синаптические везикулы, содержащие норадреналин, сосредоточены вблизи этих синаптических контактов (рис. 20.4Б).

Электрическое раздражение постганглионарных аксонов приводит к электрическим событиям в синцитии гладкомышечных клеток, которые могут не достигать порога или превышают его, что приводит к генерированию потенциалов действия (рис. 20.3Б). Быстрые постсинаптические потенциалы передаются во многих кровеносных сосудах с помощью медиатора АТФ через пуринергические рецепторы ($P2X_1$-рецепторы) в постсинаптических мембранах. АТФ колокализован вместе с норадреналином в синаптических везикулах. В других кровеносных сосудах (например, венах и крупных артериях) эти постсинаптические потенциалы передаются с помощью норадреналина через $\alpha_1$-адренорецепторы. Норадреналин из варикозов прежде всего связывается с α-адренорецепторами, расположенными вне синапса. Это приводит к тому, что через связанный с рецептором G-белок запускается внутриклеточный сигнальный путь, повышающий внутриклеточную концентрацию кальция. В нейронной регуляции сократимости мелких кровеносных сосудов внутрисинаптическая и экстрасинаптическая передача сигнала интегрированы (рис. 20.4Б).

Оба описанных примера можно обобщить (рис. 20.4Б):

- Нейроэффекторная передача во многие эффекторные клетки в периферической вегетативной нервной системе является специфической. Это основа временно и пространственно упорядоченной нейронной регуляции вегетативных эффекторных органов через ЦНС (например, регуляция артериального давления, терморегуляция, регуляция выделительных органов, регуляция размера зрачка и т. д.).
- Введенные экзогенно медиаторы вегетативной нервной системы действуют через экстрасинаптические рецепторы. У многих эффекторов они либо отличаются от внутрисинаптических

рецепторов, либо опосредуют их эффекты через разные внутриклеточные сигнальные каскады.

- Эффекты, опосредуемые экстрасинаптическими рецепторами, должны отличаться от физиологических, вызванных раздражением нерва и опосредуемых внутрисинаптическими рецепторами. Они часто имеют фармакологическую (т. е. нефизиологическую) природу. Медикаменты, по-видимому, действуют на вегетативные эффекторные клетки исключительно через экстрасинаптические рецепторы.

Поведение многих эффекторных органов зависит не только от активности постганглионарных нейронов, но и от циркулирующих гормонов, локальных паракринных факторов и метаболических изменений, механических процессов и влияния окружающей среды (например, термических факторов; **рис. 20.5**). Так, сопротивление кровотока в слое мышц зависит от активности постганглионарных вазоконстрикторных нейронов мышц, от миогенной активности гладкой мускулатуры сосудов, от метаболического состояния скелетной мышцы, от эндотелиальных факторов (например, высвобождения оксида азота NO) и циркулирующих гормонов (например, вазопрессина, ангиотензина II).

### *Повышенная чувствительность при денервации*

**!** Вегетативные эффекторы становятся гиперчувствительными к медиаторам через некоторое время после денервации.

Многие сильно иннервированные вегетативные эффекторные органы не дегенерируют после нарушения иннервации, но проявляют определенную атрофию от бездействия. Через 2–30 дней после денервации и в меньшей мере после децентрализации (перерезка преганглионарных аксонов) они развивают гиперчувствительность к медиаторам периферической вегетативной нервной системы и фармацевтическим препаратам. Повышенную чувствительность после денервации можно рассматривать как приспособление чувствительности вегетативных эффекторных органов к активности иннервирующих их постганглионарных нейронов. При хроническом снижении или повышении нейронной активности чувствительность эффектора соответственно увеличивается или снижается. Исключением являются экзокринные железы. Так, денервированные или децентрализованные кровеносные сосуды могут сокращаться уже при физиологической концентрации норадреналина в крови.

Возникновение гиперчувствительности, вероятно, зависит от следующих факторов: изменения электрофизиологических свойств мембран эффекторных клеток (например, снижения мембранного потенциала или порога); повышения проницаемости мембраны эффектора для $Ca^{2+}$ или увеличения количества внутриклеточного $Ca^{2+}$, увеличения экспрессии и/или сродства к лиганду постсинаптических рецепторов (например, адренорецепторов); изменения внутриклеточных сигнальных каскадов.

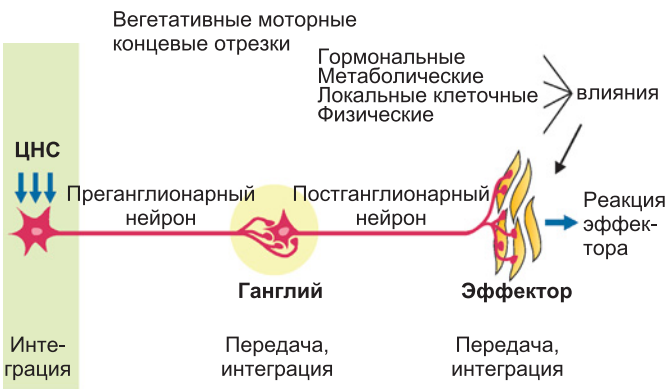



**Рис. 20.5. Вегетативно-моторные концевые отрезки и их эффекторные клетки.** Ненейронные воздействия также могут влиять на эффекторные клетки

### *Пресинаптическая регуляция высвобождения медиаторов*

**!** Высвобождение медиаторов из постганглионарных аксонов может тормозиться пресинаптическим действием медиатора.

Медиаторы вегетативной нервной системы оказывают влияние на собственное высвобождение из пресинаптических структур. Пресинаптическое действие медиаторов опосредуется адренорецепторами и холинорецепторами в пресинаптических мембранах.

- Связывание норадреналина с пресинаптическими $\alpha_2$-адренорецепторами приводит к снижению выброса медиатора.
- Связывание адреналина с пресинаптическими $\beta_2$-адренорецепторами увеличивает выброс медиатора (**рис. 20.6**).

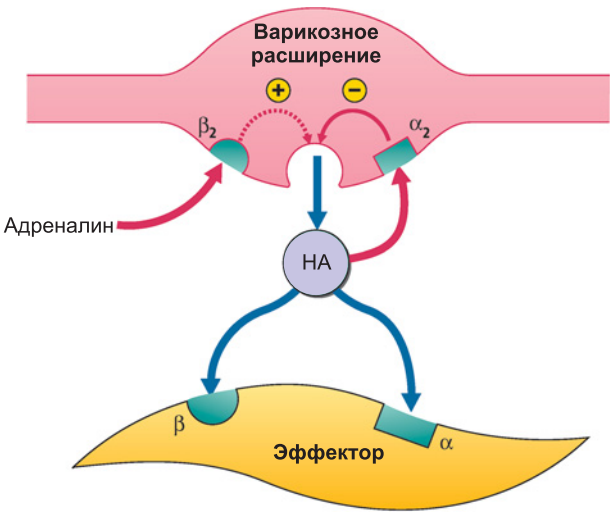



**Рис. 20.6. Пресинаптический контроль высвобождения норадреналина (НА) катехоламинами.** НА — норадреналин; α, β — адренорецепторы; $\alpha_2$ — торможение; $\beta_2$ — стимуляция выброса норадреналина

В физиологических условиях высокая концентрация норадреналина вблизи варикозов при сильном возбуждении постганглионарных нейронов приводит к снижению выброса норадреналина через $\alpha_2$-адренорецепторы (механизм отрицательной обратной связи). Связывание циркулирующего адреналина из мозгового вещества надпочечников с пресинаптическими $\beta_2$-адренорецепторами, вероятно, стимулирует высвобождение норадреналина (механизм положительной обратной связи).

Помимо холинергических и адренергических рецепторов доказано наличие в пре- и постсинаптических мембранах в периферической вегетативной нервной системе и в мембранах эффекторов других типов рецепторов, таких как рецепторы дофамина, опиатов, ангиотензина, прочих рецепторов пептидов и простагландина Е. Большинство этих рецепторов, вероятно, не оказывают никакого физиологического воздействия, но имеют большое фармакологическое значение в терапевтической медицине. Те же самые пресинаптические фармакологические рецепторы обнаружены в ЦНС, где они являются мишенью многих центрально действующих лекарственных препаратов.

## *Передача импульса в вегетативных ганглиях*

**!** Паравертебральные симпатические и парасимпатические ганглии передают и распределяют центральные сигналы; превертебральные симпатические ганглии интегрируют периферические и центральные сигналы.

**Дивергенция и конвергенция.** В большинстве вегетативных ганглиев у крупных животных преганглионарный аксон дивергирует к многим постганглионарным клеткам, и многие преганглионарные аксоны конвергируют на одной постганглионарной клетке (**рис. 20.7**А). Дивергенция и конвергенция, вероятно, происходят только между нейронами одних и тех же вегетативно-моторных отрезков (разд. 20.1), а не между нейронами функционально различных отрезков.

Количественно степень конвергенции и дивергенции чрезвычайно сильно варьирует между видами и от ганглия к ганглию в зависимости от эффекторного органа. У человека, например, около 1 млн постганглионарных нейронов иннервируются в верхнем шейном ганглии 10 000 преганглионарных аксонов. Дивергенция преганглионарных аксонов к постганглионарным нейронам обеспечивает распределение активности относительно небольшого числа преганглионарных нейронов на большое число постганглионарных нейронов (функция распределения в вегетативных ганглиях). Конвергенция преганглионарных аксонов на постганглионарные нейроны обеспечивает высокую степень надежности синаптической преганглионарной и постганглионарной передачи в превертебральных ганглиях. Какую роль она играет в паравертебральных ганглиях, неясно. Степень конвергенции варьирует между функционально различными постганглионарными нейронами: лишь несколько преганглионарных нейронов конвергируют на постганглионарных мотонейронах зрачков, но многие конвергируют на постганглионарных вазоконстрикторных нейронах.

**Функция реле и интегративная функция.** В паравертебральных ганглиях симпатического ствола и парасимпатических ганглиях импульсы передаются по принципу ретрансляционной станции, без изменений. В этих ганглиях на постганглионарных нейронах образуют синапсы от одного до трех конвергирующих преганглионарных аксонов, активация которых всегда приводит к формированию сверхпороговых возбуждающих постсинаптических потенциалов амплитудой более 10 мВ (как в нервно-мышечной концевой пластинке), что определяет активность постганглионарных нейронов. Другие конвергирующие преганглионарные аксоны при активации вызывают формирование лишь небольших подпороговых постсинаптических потенциалов. Их функция неясна (рис. 20.7Б). Многие постганглионарные нейроны в превертебральных ганглиях тем не менее обладают также интегративной функ-

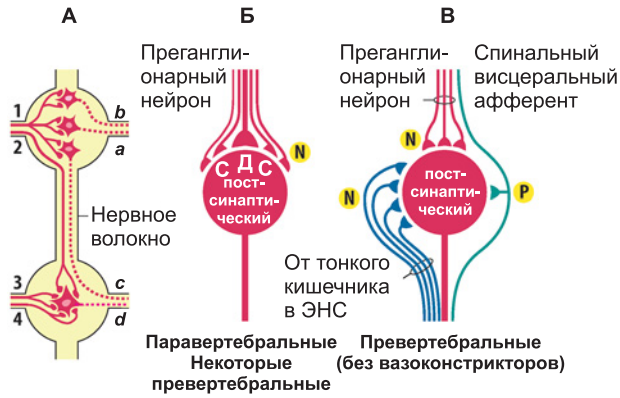



**Рис. 20.7. Передача возбуждения в симпатических ганглиях. А.** Дивергенция (аксон **1** к нейронам *a*, *b* и *c*) и конвергенция (аксоны **2**, **3** и **4** к нейрону *d*) преганглионарных аксонов на постганглионарных нейронах в ганглиях симпатического ствола. **Б.** Функция реле в паравертебральных ганглиях (симпатического ствола) и некоторых превертебральных постганглионарных нейронах (например, кровеносных сосудов). С — слабые синапсы с подпороговыми постсинаптическими потенциалами; Д — «сильные» (доминантные) синапсы с сверхпороговыми постсинаптическими потенциалами. **В.** Интеграция синаптических входов многих постганглионарных нейронов в превертебральных ганглиях: входы от преганглионарных нейронов; от холинергических интестинофугальных нейронов с клеточными телами в энтеральной нервной системе (ЭНС); от коллатералей спинальных пептидергических висцеральных афферентов. Синаптическая передача: N — холинергическая никотиновая; P — пептидергическая

цией: эти нейроны получают не только слабые синаптические входы от преганглионарных нейронов, но и входы от холинергических центрифугальных энтеральных нейронов, клеточные тела которых лежат в энтеральной нервной системе, и от коллатералей спинальных висцеральных афферентных нейронов, использующих вещество P в качестве медиатора (рис. 20.7B).

**Коротко**

**Передача сигнала на периферии симпатического и парасимпатического отделов**

Нейромедиаторы, высвобождаемые из варикозов постганглионарных нейронов, первично действуют на эффекторы через внутрисинаптические рецепторы. Однако экзогенно введенные медиаторы преимущественно действуют через экстрасинаптические рецепторы. У многих эффекторов такие рецепторы либо разные, либо опосредуют действие медиаторов через различные внутриклеточные сигнальные пути. После денервации некоторые эффекторные органы развивают гиперчувствительность к медиаторам и родственным фармацевтическим препаратам.

**Регуляция передачи сигнала**

Связывание медиатора с пресинаптическими рецепторами преимущественно тормозит, но может и стимулировать выброс медиатора из пресинаптических окончаний или варикозов в вегетативной нервной системе.

В большинстве вегетативных ганглиев происходит передача и распределение активности преганглионарных нейронов. Превертебральные ганглии также выполняют интегративные функции.

## 20.4. Энтеральная нервная система

### *Компоненты и глобальные функции энтеральной нервной системы*

**!** Энтеральная нервная система регулирует процессы транспорта, абсорбции и секреции; сенсомоторные программы нервной системы кишечника координируют различные эффекторные системы.

Желудочно-кишечный тракт состоит из множества эффекторов, например гладкой мускулатуры кишечника, эпителия (секреция, абсорбция), эндокринных клеток и кровеносных сосудов (разд. 38). В контроле и координации работы этих эффекторов принимают участие:

- энтеральная нервная система;
- парасимпатический и симпатический отделы, через которые действует ЦНС;
- гастроинтестинальные гормоны (разд. 38.1);
- висцеральные блуждающие и спинальные афференты;
- гормональная обратная связь с ЦНС.

Перерезка внешней (парасимпатической и симпатической) иннервации желудочно-кишечного тракта не нарушает большинство его элементарных функций, за исключением его адаптации и координации с функциями, контролируемыми ЦНС.

**Расположение и размеры энтеральной нервной системы.** Клеточные тела нейронов энтеральной нервной системы лежат в межмышечном сплетении (сплетение Ауэрбаха) и подслизистом сплетении (сплетение Мейсснера). Сплетения состоят из афферентных нейронов, нейриты которых служат сенсорами, из интернейронов и мотонейронов. Нервная система кишечника человека включает примерно $2–6 \cdot 10^8$ нейронов; это число приблизительно соответствует общему числу нейронов в спинном мозге и очень велико по сравнению с 10 000 преганглионарных парасимпатических нейронов, которые передают информацию через блуждающий нерв в нервную систему кишечника.

**Функции энтеральной нервной системы** (**рис. 20.8**). Энтеральная нервная система содержит сенсомоторные программы для регуляции и координации эффекторных систем в регуляции подвижности (гладкая мускулатура), секреции и всасывания (слизистая оболочка), эндокринных клеток и локального кровоснабжения (кровеносные сосуды). Эти программы представлены в рефлекторных контурах, которые образуют афферентные нейроны, интернейроны и мотонейроны с их возбуждающими и тормозными синаптическими связями и являются выражением интегративных функций энтеральной нервной системы. ЦНС вмешивается в локальные нейронные процессы в основном модуляторно, через внешнюю вегетативную эфферентную иннервацию. Некоторые мотонейроны энтеральной нервной системы (особенно в желудке

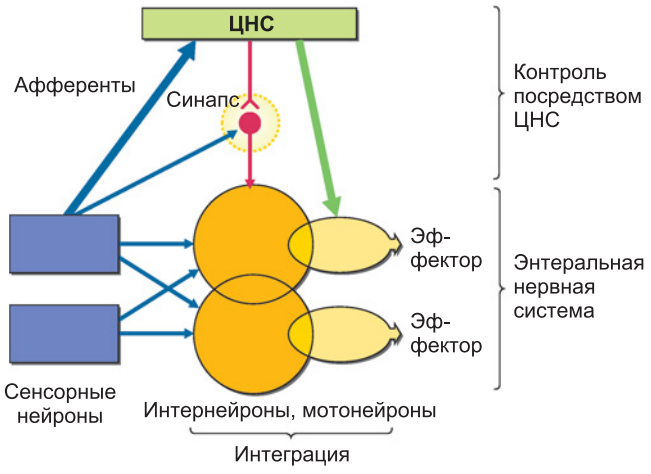



**Рис. 20.8. Модель, объясняющая организацию энтеральной нервной системы.** Обратите внимание на афферентную обратную связь с превертебральными симпатическими ганглиями (рис. 20.7B). (По данным: Jänig, 2006.)

и в прямой кишке) одновременно являются постганглионарными парасимпатическими нейронами (рис. 20.9).

**Энтеральная нервная система как компьютерный терминал.** Образно говоря, нервная система кишечника работает как интеллектуальный компьютерный терминал. Вблизи эффекторных органов располагаются рефлекторные контуры, которые постоянно адаптируют свое поведение к условиям в просвете кишечника. ЦНС (как главный компьютер) отслеживает поведение желудочно-кишечного тракта через импульсную активность висцеральных афферентов, идущих к продолговатому и спинному мозгу, и через гормональную обратную связь (рис. 11.13). Сюда же относится афферентная обратная связь через постганглионарные симпатические нейроны в превертебральных ганглиях (рис. 20.7В). ЦНС адаптирует функции энтеральной нервной системы к поведению организма. Ей приписывается в основном стратегическая роль; она в меньшей степени управляет отдельными мотонейронами, нежели нейронными программами и их выполнением в энтеральной нервной системе.

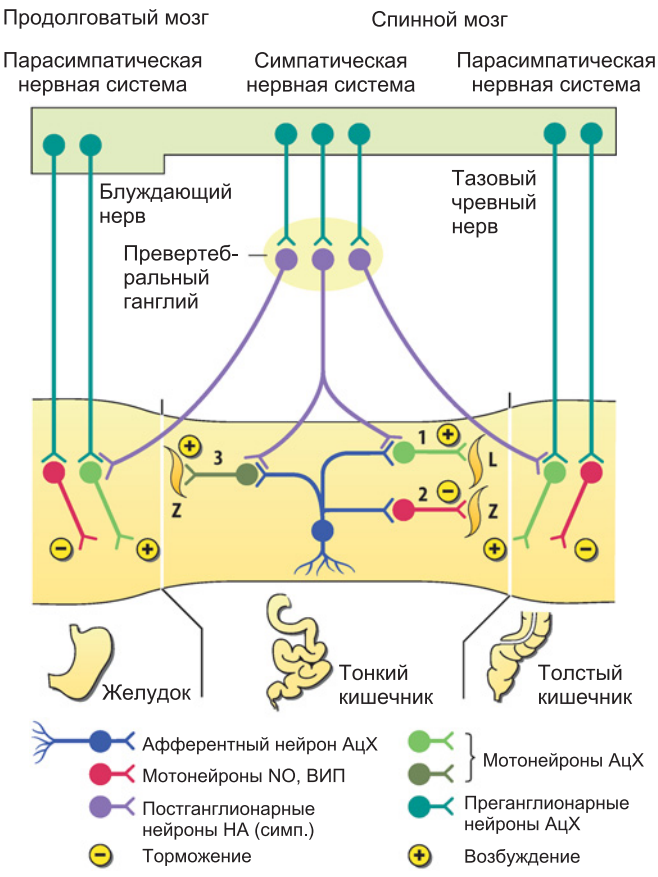



**Рис. 20.9. Механизмы пропульсивной перистальтики.** Организация рефлексов энтеральной нервной системы, запускающих пропульсивную перистальтику, и внешний контроль нервной системы кишечника симпатической и парасимпатической системами. **1**, **2** — возбуждающий и тормозный нисходящие рефлекторные пути к продольной (L; прежде всего толстого кишечника) и циркулярной (Z) мускулатуре. АцХ — ацетилхолин; NO — оксид азота; ВИП — вазоактивный интестинальный пептид. (По данным: Furness, 2006, и Furness, личное сообщение.)

Напрямую ЦНС контролирует такие функции, как прием пищи, опорожнение (начало и конец желудочно-кишечного тракта), а также сопротивление периферического кровотока (в рамках регуляции артериального давления).

### *Пропульсивная перистальтика*

> **!** Пропульсивная перистальтика обеспечивается тремя скоординированными рефлексами; в ней принимают участие механочувствительные афферентные нейроны и, по меньшей мере, три различных типа мотонейронов.

В энтеральной нервной системе кишечника различают более десяти типов нейронов. Они оказывают как возбуждающее, так и тормозное воздействие на другие нейроны и эффекторные клетки. Наряду с ацетилхолином эти нейроны содержат около десяти других медиаторных или модуляторных соединений (например, серотонин, АТФ, оксид азота (NO), нейропептиды).

Нейронно управляемая моторика кишечника включает пропульсивную перистальтику, непропульсивную перистальтику, сегментацию, маятникообразные движения и активность сфинктеров (разд. 38.2).

Нейронный механизм пропульсивной перистальтики изучен наиболее подробно. Он состоит, по меньшей мере, из трех рефлексов. Возбуждение афферентных нейронов посредством растяжения или напряжения сдвига слизистой оболочки кишечника рефлекторно вызывает сокращение циркулярной мускулатуры (2 на рис. 20.9) и в толстом кишечнике продольной мускулатуры (1 на рис. 20.9). Таким образом, кишечник натягивается на содержимое, как чулок. Все рефлексы могут быть как моносинаптическими, так и полисинаптическими.

Афферентные нейроны относятся к холинергическим. Тормозные мотонейроны не относятся ни к холинергическим, ни к норадренергическим; они используют радикал оксида азота (NO) и нейропептид ВИП в качестве медиаторов. Все остальные участвующие в перистальтике нейроны являются холинергическими. Однако другие медиаторы, например серотонин и прочие нейропептиды, могут играть большую роль в модуляции перистальтики. Аналогичные схемы рефлексов постулируются и для регуляции секреторного эпителия, и локальной регуляции кровеносных сосудов в подслизистом слое.

### 20.2. *Врожденный мегаколон (болезнь Гиршпрунга)*

У таких больных при рентгеновском обследовании обнаруживается суженный дистальный сегмент прямой или сигмовидной кишки при удлиненной проксимальной толстой кишке. Растяжение прямой кишки, у здоровых людей приводящие к рефлекторному расслаблению внутренней гладкой мускулатуры (рис. 20.17), вызывает у пациентов с врожденным мегаколоном сокращение внутреннего сфинктера. У здоровых людей релаксация вызывается за счет активации тормозных мотонейронов энтеральной нервной системы, иннервирующих циркулярную мускулатуру. Тормозные мотонейроны не относятся к холинергическим и используют в качестве медиаторов оксид азота (NO) и нейропептид ВИП. У пациентов с врожденным мегаколоном такие тормозные мотонейроны отсутствуют или имеются в недостаточном количестве в связи с нарушением развития в дистальном сегменте прямой кишки. В качестве терапии суженный сегмент прямой кишки хирургически удаляют.

### *Действие симпатической и парасимпатической нервной системы на энтеральную нервную систему*

**!** Симпатический и парасимпатический отделы модулируют деятельность нервной системы кишечника.

**Симпатический отдел.** Симпатические постганглионарные (норадренергические) нейроны кишечника напрямую влияют на резистивные сосуды, объем сосудов и гладкую мускулатуру сфинктеров (например, внутренний сфинктер ануса). Напротив, нейроны оказывают слабое действие на гладкую несфинктерную мускулатуру и железистый эпителий. С одной стороны, они препятствуют выбросу медиаторов из пресинаптических окончаний преганглионарных парасимпатических аксонов (см. выше) и аксонов энтеральных нейронов, а с другой стороны, предположительно действуют тормозно на постсинаптические окончания. В превертебральных симпатических ганглиях постганглионарные симпатические нейроны получают не только синаптические входы от преганглионарных нейронов, но и холинергические входы от интестинофугальных нейронов, клеточные тела которых лежат в стенке кишечника (рис. 20.7В). Через эти синаптические связи опосредуются экстраспинальные кишечно-кишечные рефлексы, которые предположительно модулируют транспорт в желудочно-кишечном тракте. Возбудимость симпатических превертебральных постганглионарных нейронов, модулирующих секрецию или моторику, также модулируется через пептидергические синаптические входы коллатералей спинальных первичных афферентных нейронов (рис. 20.7В).

**Парасимпатический отдел.** Парасимпатические преганглионарные аксоны синаптически связаны не только с мотонейронами энтеральной нервной системы, возбуждающими мускулатуру кишечника, но и с тормозными мотонейронами и интернейронами (рис. 20.9). Эти центрально возникающие процессы торможения наиболее выражены в оральном и анальном концах желудочно-кишечного тракта и функционально важны для рефлекторного расширения желудка во время приема пищи и для регуляции моторики прямой кишки. Помимо того, парасимпатические преганглионарные нейроны через нейроны энтеральной нервной системы воздействуют на экзокринные железы (например, выработку $HCl^-$ обкладочными клетками) и эндокринные клетки (например, выработку гастрина G-клетками слизистой оболочки желудка или выработку инсулина β-клетками островков Лангерганса; гл. 38).

**Коротко**

**Энтеральная нервная система**

Энтеральная нервная система регулирует подвижность, секрецию, абсорбцию и локальное кровоснабжение слизистой оболочки кишечника в желудочно-кишечном тракте. Она состоит из афферентных нейронов, интернейронов и мотонейронов, которые организованы в многочисленные рефлекторные контуры.

**Пропульсивная перистальтика**

Пропульсивная перистальтика включает скоординированную работу, по меньшей мере, трех рефлексов энтеральной нервной системы:

- сокращения циркулярной мускулатуры в оральном направлении при перемещении содержимого;
- расслабления циркулярной мускулатуры в анальном направлении;
- сокращения продольной мускулатуры (в особенности в толстом кишечнике).

Парасимпатическая и симпатическая нервная системы модулируют эти местные рефлексы. Они оказывают непосредственное влияние на эффекторы в начале (пищевод, желудок) и в конце желудочно-кишечного тракта.

## 20.5. Организация вегетативной нервной системы в спинном мозге

### *Спонтанная активность вегетативных нейронов*

**!** Многие периферические вегетативные нейроны характеризуются спонтанной активностью; функционирование эффекторных клеток регулируется путем повышения и снижения этой активности.

Многие типы вегетативных нейронов в условиях покоя спонтанно активны (например, вазокон-

стрикторные нейроны, кардиомоторные нейроны, судомоторные нейроны, регулирующие моторику кишечника). Другие активируются только при особых обстоятельствах. Спонтанная активность важна для регуляции кровоснабжения органов, периферического сопротивления сосудов и сердечного выброса. Снижение активности вазоконстрикторных нейронов вызывает вазодилатацию и увеличение вазоконстрикторной активности (**рис. 20.10**).

Степень спонтанной активности варьирует в периферических вегетативных нейронах примерно от 0,1 до 4 Гц и может составлять 0,1–1 Гц в вазоконстрикторных нейронах кожи и мышц в состоянии покоя и при нейтральной температуре окружающей среды. Уровень этой активности в вегетативных нейронах адаптирован к свойствам гладкой мускулатуры и секреторного эпителия. Из-за долговременных внутриклеточных реакций, приводящих к относительно медленным усилениям и ослаблениям сократительной активности этой

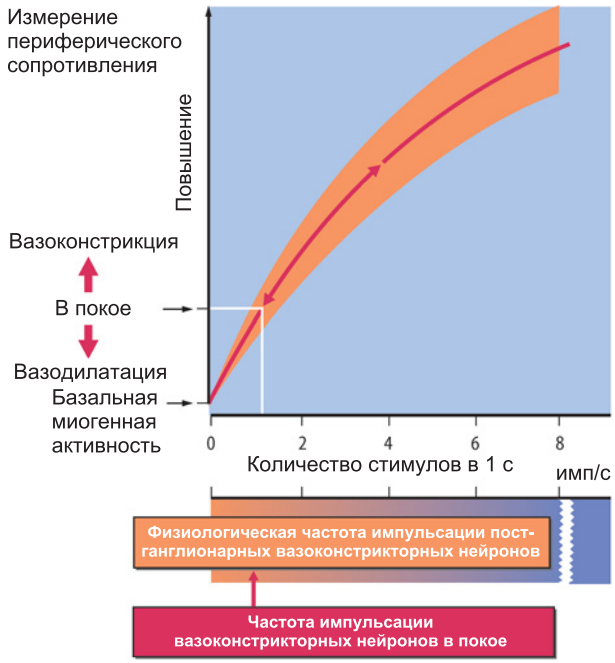



**Рис. 20.10. Связь между активностью вазоконстрикторных нейронов и сопротивлением кровотока.** Повышение сопротивления кровотока в скелетной мускулатуре задней конечности кошки (*ось ординат*) с частотой электрической сверхпороговой стимуляции преганглионарных аксонов в симпатическом стволе поясного отдела (*оранжевые области*: колебания измеренных значений). Сопротивление, наблюдаемое в покое *in vivo*, может быть достигнуто при менее чем двух стимулах в секунду. Снижение частоты раздражения приводит к расширению сосудов (снижение сопротивления). Если вазоконстрикторные нейроны не проявляют активность, то периферическое сопротивление определяется только спонтанной активностью гладкой мускулатуры сосудов (базальная миогенная активность), а не другими ненейронными факторами (рис. 20.5). (По данным: Melleander, 1960.)

мускулатуры, в результате низкой нейрогенной активности развивается соразмерное состояние сокращения (тонус).

Спонтанная активность вегетативных нейронов происходит из ствола мозга и спинного мозга. Активность вазоконстрикторных нейронов резистивных сосудов возникает в нейронах рострального вентролатерального продолговатого мозга или предшествующих нейронах (разд. 20.6).

## *Спинальные рефлексы*

**!** Спинной мозг содержит много вегетативных рефлекторных контуров, которые интегрированы в вегетативную регуляцию.

**Локализация преганглионарных нейронов в спинном мозге.** Преганглионарные симпатические и сакральные преганглионарные парасимпатические нейроны расположены в промежуточной зоне грудино-поясничного отдела и крестцовом отделе спинного мозга. Эта зона грудино-поясничного отдела спинного мозга состоит из интермедиолатерального ядра (IL), вставочного ядра (IC) и центрального вегетативного ядра (CA) (**рис. 20.11**). Большинство преганглионарных сим-

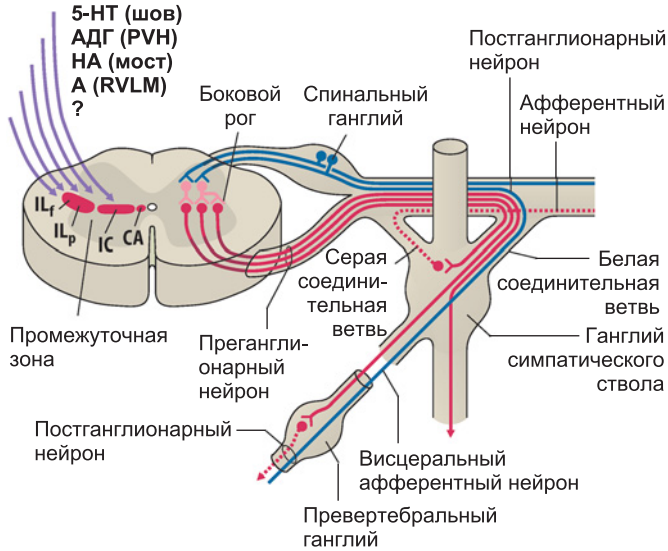



**Рис. 20.11. Спинальная вегетативная рефлекторная дуга и ее супраспинальный контроль.** *Слева*: локализация симпатических преганглионарных нейронов в промежуточной зоне спинного мозга и некоторые нисходящие системы ствола мозга и гипоталамуса. $IL_f$, $IL_p$ — канатиковая и главная часть интермедиолатерального ядра (IL); IC — вставочное ядро; CA — центральное вегетативное ядро. А — адреналин; АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин); НА — норадреналин; PVH — паравентрикулярное ядро гипоталамуса (рис. 20.21) RVLM — ростальный вентролатеральный мозг (рис. 20.13); 5-HT — серотонин (5-гидрокситриптамин). *Справа*: спинальная вегетативная рефлекторная дуга

патических нейронов расположено в канатиковой части (белое вещество) и главной части интермедиолатерального ядра ($IL_f$, $IL_p$; рис. 20.11). Функционально разные преганглионарные нейроны отчасти локализуются в разных местах промежуточной зоны спинного мозга. Преганглионарные парасимпатические нейроны мочевого пузыря расположены латерально в крестцовом отделе спинного мозга на границе с белым веществом, а нейроны прямой кишки — тоже в крестцовом отделе, но более медиально.

**Организация спинальных вегетативных рефлексов** (рис. 20.11). Первичные афферентные нейроны и преганглионарные нейроны объединены в спинном мозге в вегетативные ди- или полисинаптические рефлекторные дуги. Эти вегетативные рефлекторные дуги интегрированы в супраспинальную регуляцию вегетативной эффекторной ткани в качестве нейронных строительных блоков. Они характеризуются функцией афферентных нейронов с тонкими миелинизированными (Aδ) и немиелинизированными (C) аксонами и функцией преганглионарных нейронов (например, вазоконстрикторные, судомоторные и т. д.). Афференты и эфференты одного и того же органа связаны с сегментными спинальными или проприоспинальными рефлекторными дугами, например в сердце (кардиокардиальные рефлексы), желудочно-кишечном тракте (кишечно-кишечные рефлексы), почках (рено-ренальные рефлексы), мочевом пузыре и прямой кишке (рефлексы опорожнения; рефлексы накопления; разд. 20.7) и репродуктивных органах (генитальные рефлексы; разд. 20.8).

**Сегментная иннервация кожи и внутренних органов.** При патологических процессах во внутренних органах (например, при воспалениях желчного пузыря или аппендиците) мускулатура в области очага воспаления напрягается, а соответствующие дерматомы, т. е. участки кожи, которые афферентно или эфферентно иннервируются теми же самыми сегментами спинного мозга, что и больной внутренний орган, краснеют.

Импульсы в висцеральных афферентах больного внутреннего органа, очевидно, рефлекторно тормозят активность вазоконстрикторных нейронов кожных сосудов (покраснение кожи) и рефлекторно возбуждают мотонейроны (защитное напряжение мускулатуры живота). И наоборот, посредством раздражения терморецепторов или ноцицепторов кожи можно через симпатические нейроны оказать рефлекторное тормозное влияние на внутренние органы, которые иннервируются теми же сегментами спинного мозга, что и раздражаемый дерматом.

**Супраспинальный контроль вегетативных систем.** Спинальные вегетативные рефлекторные дуги интегрированы в супраспинальную регуляцию вегетативных функций (регуляция сердечно-сосудистой системы, температуры тела, желудочно-кишечного тракта, органов малого таза и некоторых других функций). Нейроны, тела которых лежат в стволе мозга или гипоталамусе, а аксоны проецируют информацию через дорсолатеральный канатик спинного мозга к преганглионарным нейронам или вегетативным интернейронам, называются вегетативными (парасимпатическими или симпатическими) премоторными нейронами. Вегетативные премоторные нейроны расположены в ростральном вентролатеральном продолговатом мозге, в ядрах Рафе, в вентромедиальном продолговатом мозге, в мосте (зона 5 голубого пятна), в латеральном гипоталамусе или в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Они являются возбуждающими (медиатором обычно служит глутамат, а также моноамины адреналин, норадреналин, серотонин) или тормозными (медиатором предположительно является ГАМК). В вегетативных премоторных нейронах с медиаторами колокализованы пептиды (например, энкефалин, вещество P, ВИП и/или тиролиберин в вентральном мозге; антидиуретический гормон/вазопрессин, окситоцин и/или кортиколиберин в паравентрикулярном ядре гипоталамуса; орексин в латеральном гипоталамусе). Действуют ли эти колокализованные нейропептиды в качестве нейромедиаторов или нейромодуляторов, неизвестно.

### *Изолированный спинной мозг*

> **!** Изолированный от супраспинальных влияний спинной мозг способен осуществлять многие остаточные функции посредством вегетативных спинальных моторных рефлексов.

**Вегетативные спинальные рефлексы после спинализации.** Отделение спинного мозга (спинализация) приводит к параличу ниже места перерезки или разрыва (разд. 7.2). Спинальные вегетативные рефлексы, организованные ниже места разрыва, угасают у человека в течение 1–6 месяцев. Состояние несуществующих или ослабленных спинальных рефлексов называют спинальным шоком. В течение первых 1–2 месяцев кожа розовая и сухая, так как активность симпатических волокон потовых желез и сосудов в покое очень низкая. Соматосимпатические рефлексы в судомоторных и вазоконстрикторных нейронах в течение месяцев медленно усиливаются и могут перейти в состояние гиперрефлексии.

Длительные периоды восстановления после перерезки спинного мозга характерны для рефлексов опорожнения мочевого пузыря и кишечника, а также генитальных рефлексов (разд. 20.7 и 20.8).

**Механизмы спинального шока.** Исчезновение спинальных вегетативных рефлексов после спинализации является частью спинального шока, вызванного прерыванием нисходящих путей (рис. 20.11, *слева*). К факторам, приводящим

к прекращению спинального шока, вероятно, можно отнести усиление постсинаптических импульсов в существующих синапсах и формирование новых синапсов в интернейронах, преганглионарных нейронах и мотонейронах.

### Коротко

**Организация вегетативной нервной системы в спинном мозге**

Периферия симпатического и парасимпатического отделов состоит из вегетативных моторных отрезков, которые передают центральное возбуждение в эффекторные органы.

Преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны расположены в промежуточной зоне грудинно-поясничного отдела и крестцовом отделе спинного мозга.

Многие вегетативные нейроны обладают спонтанной активностью, модуляция которой влияет на активность эффекторных органов.

Синаптические связи между афферентами, интернейронами и преганглионарными нейронами на спинальном уровне называют вегетативной рефлекторной дугой.

Спинальная вегетативная рефлекторная моторика интегрирована в супраспинально организованную вегетативную регуляцию. Она функционирует после разрыва спинного мозга в хроническом состоянии.

## 20.3. *Сердечно-сосудистые рефлексы у пациентов с параличом*

Изолированный от головного мозга спинной мозг после исчезновения спинального шока способен реализовать целый ряд регуляторных вегетативных функций:

- При выпрямлении тела из горизонтального положения или кровопотере рефлекторно возникает, например, общая вазоконстрикция артерий и вен. Этот процесс предотвращает опасное для жизни снижение артериального давления.
- При возбуждении глубоких соматических или висцеральных афферентов (например, при спазме сгибающей мышцы или при сокращении наполненного мочевого пузыря) может рефлекторно возникать общая активация вазоконстрикторных нейронов, сопровождающаяся опасным повышением артериального давления, потоотделением и пилоэрекцией (появлением «гусиной кожи»).

У пациентов с параличом, возникшим на более высоких уровнях (повреждение спинного мозга выше сегментов Т2/Т3 грудного отдела), наполнение мочевого пузыря рефлекторно приводит к изоволюмическим сокращениям органа с резким повышением при этом внутрипузырного давления, поскольку при низком внутрипузырном давлении сфинктеры не способны открываться (детрузорно-сфинктерная диссинергия; см. 20.4). В результате повышения внутрипузырного давления висцеральные поясничные и крестцовые афференты мочевого пузыря сильно возбуждаются. Это возбуждение афферентов мочевого пузыря рефлекторно вызывает через спинной мозг не только сокращение мочевого пузыря, но и сужение сосудов в скелетной мускулатуре, внутренних органах и в коже.

Мозговое вещество надпочечников активируется нерефлекторно. В результате систолические и диастолические значения артериального давления зачастую повышаются до 250/150 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений снижается, потому что рефлекс барорецепторов, опосредуемый продолговатым мозгом, и парасимпатическая (блуждающая) иннервация сердца сохраняются (**рис. 20.12**, *справа*; **рис. 20.13**, *слева*). Экстремальное повышение артериального давления может вызвать повреждение мозга со смертельным исходом.

Эти реакции необходимо учитывать. В Западной Европе проживает примерно 300 000 больных с повреждениями спинного мозга, причем многие из повреждений локализуются выше поясничного отдела.

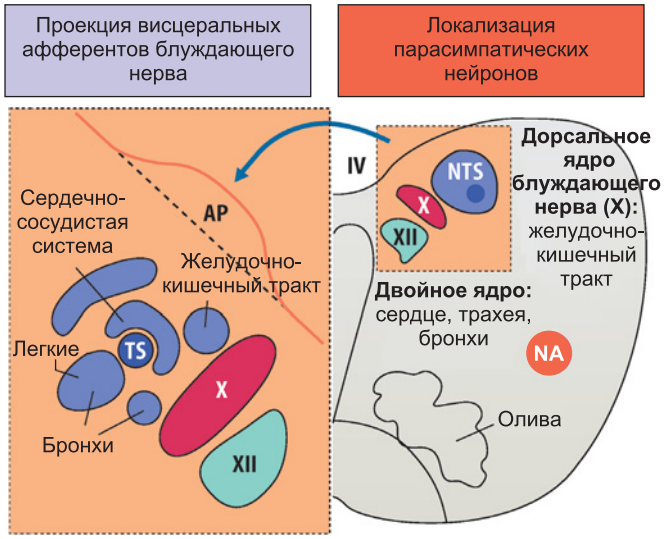



**Рис. 20.12. Проекция блуждающих афферентов в нижний ствол мозга и расположение преганглионарных нейронов в нем.** *Слева*: висцеротопические проекции блуждающих афферентов желудочно-кишечного тракта, легких и сердечно-сосудистой системы (сердце, артериальные афференты от барорецепторов и хеморецепторов) в ядро одиночного пути (*ncl. tractus solitarii*, NTS). *Справа*: локализация преганглионарных парасимпатических нейронов сердца, желудочно-кишечного тракта и легких в нижнем стволе мозга. Локализация нейронов, регулирующих экзокринные железы головы (слюнные железы, слезные железы), не представлена. AP — *area postrema*; NA — двойное ядро (*ncl. ambiguus*); TS — одиночный путь (*tractus solitarii*); X — дорсальное ядро блуждающего нерва; XII — языкоглоточное ядро; IV — 4-й желудочек

## 20.6. Организация вегетативной нервной системы в нижнем стволе мозга

### *Парасимпатические преганглионарные нейроны и симпатические премоторные нейроны в продолговатом мозге*

**!** Преганглионарные парасимпатические нейроны, симпатические сердечно-сосудистые премоторные нейроны и висцеральные афферентные проекции к ядру одиночного пути организованы висцеротопически.

**Гомеостатическая регуляция и продолговатый мозг.** Нейронные субстраты гомеостатической регуляции артериального давления, дыхания и работы желудочно-кишечного тракта (за исключением регуляции прямой кишки) расположены в продолговатом мозге. Они интегрированы друг с другом и состоят из множества отдельных рефлекторных дуг. Рефлекторные дуги включают афферентные нейроны, которые проецируют информацию в ядро одиночного пути (*ncl. tractus solitarii*, NTS), и эфферентные нейроны (симпатические и респираторные премоторные нейроны, парасимпатические преганглионарные нейроны сердца, легких и желудочно-кишечного тракта).

**Расположение преганглионарных парасимпатических нейронов.** Преганглионарные парасимпатические нейроны желудочно-кишечного тракта организованы висцеротропно в дорсальном ядре блуждающего нерва (*ncl. dorsalis nervi vagi*, NDNV), а нейроны сердца (кардиомоторные нейроны) и дыхательных путей (бронхомоторные нейроны) — в двойном ядре (*ncl. ambiguus*, NA; рис. 20.12). Преганглионарные парасимпатические нейроны слюнных и слезных желез расположены в слюноотделительных ядрах продолговатого мозга, а преганглионарные нейроны гладкой мускулатуры глаза — в ядре Эдингера—Вестфаля в среднем мозге.

**Ядро одиночного пути.** NTS расположено дорсолатерально по отношению к NDNV в продолговатом мозге. Оно состоит из волоконного тракта, вокруг которого расположены различные ядерные области. Все висцеральные афференты в блуждающем нерве внутренних органов в грудной и брюшной полостях, а также афференты барорецепторов и хеморецепторов каротидного синуса (языкоглоточный нерв) проецируют информацию в NTS. Афферентные проекции организованы висцеротопически в соответствии с различными системами органов. Желудочно-кишечный тракт представлен в средней части NTS, сердечно-сосудистые афференты (сердце, артериальные барорецепторы и хеморецепторы) проецируют информацию в ядерные области, расположенные более латерально, а афференты легких проецируют в вентролатеральные ядерные области NTS (рис. 20.12).

**Вентролатеральный продолговатый мозг.** Вентролатеральный продолговатый мозг (ВЛМ) простирается от дистального полюса лицевого ядра до 10–15 мм дистальнее задвижки (*obex*). Он расположен вентролатерально по отношению к двойному ядру (рис. 20.13). В нем находятся:

- сердечно-сосудистые нейроны, важные для нейронной регуляции артериального давления;
- нейроны респираторной сети вентральной респираторной группы, которые обеспечивают ритм дыхания и адаптируют его (разд. 33.2 и рис. 33.3).

В **ростральном ВЛМ** располагаются симпатические (бульбоспинальные) премоторные нейроны (кроме интернейронов), которые проецируют информацию через спинальный дорсолатеральный путь к преганглионарным сердечно-сосудистым нейронам и их интернейронам в грудино-поясничном отделе спинного мозга. Эти премоторные нейроны топографически расположены в ростральном ВЛМ в соответствии со своими системами сердечно-сосудистых эффекторов (сосудистое русло, сердце). В **каудальном ВЛМ** расположены тор-

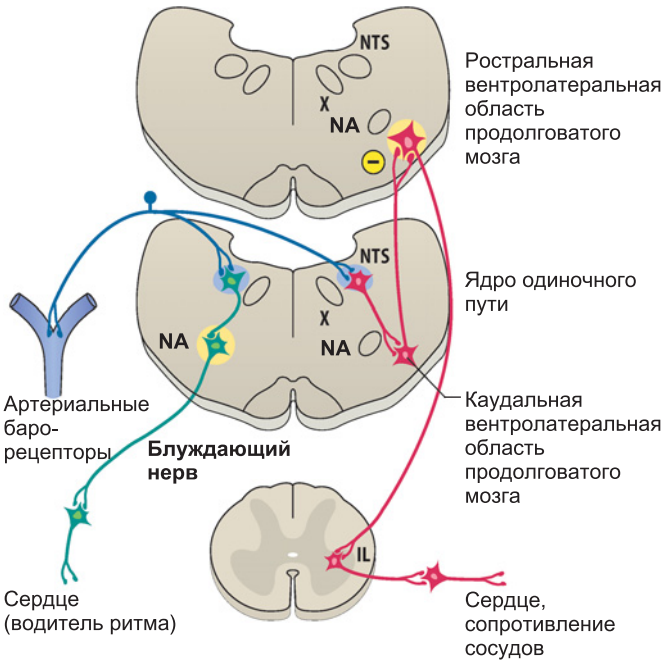



**Рис. 20.13. Рефлекторный путь барорефлекса.** Интернейрон в каудальном вентролатеральном мозге является тормозным и использует γ-аминомасляную кислоту (ГАМК) в качестве медиатора в симпатических премоторных нейронах в ростральном вентролатеральном мозге. Во всех остальных центральных синапсах рефлекторных путей барорецепторов медиатором служит глутамат. IL — интермедиолатеральное ядро; NA — двойное ядро; X — дорсальное ядро блуждающего нерва; NTS — ядро одиночного пути; ⊖ — торможение

мозные и возбуждающие интернейроны, которые синаптически связаны с премоторными нейронами в ростральном ВЛМ и респираторными нейронами. Особенности синаптических связей между сердечно-сосудистыми и респираторными нейронами, которые лежат в основе интеграции обеих систем, до сих пор неизвестны.

### *Рефлексы рецепторов давления и регуляция артериального давления*

**!** Быстрые изменения артериального давления ослабляются рефлексами рецепторов давления.

**Регуляция артериального давления продолговатым мозгом.** У человека при перерезке спинного мозга на уровне грудного отдела в результате несчастного случая артериальное давление падает до низких значений, потому что активность покоя в симпатических нейронах кровеносных сосудов и сердца исчезает. Только частота сокращений сердца может регулироваться продолговатым мозгом посредством парасимпатических кардиомоторных нейронов, которые проецируют информацию через блуждающий нерв.

**Децеребрированные животные** с интактным продолговатым мозгом имеют нормальное артериальное давление. Сосуды таких животных координированно реагируют на изменение положения тела в пространстве (все резистивные сосуды и емкостные сосуды в висцеральной области), так что перфузионное давление в снабжаемых областях остается прежним. Уровень артериального давления у децеребрированных животных сохраняется даже в том случае, если перерезаны все важные для регуляции кровообращения афференты в блуждающем и языкоглоточном нервах. Эти данные показывают, что продолговатый мозг содержит нейронные рефлекторные контуры для регуляции системного артериального давления и что в сердечно-сосудистых нейронах в продолговатом мозге имеет место спонтанная активность (предположительно, в ростральном и каудальном ВЛМ).

**Рефлексы рецепторов давления.** Ростральный ВЛМ — важная зона для регуляции артериального давления и формирования тонической активности вазоконстрикторных нейронов и симпатических кардиомоторных нейронов (рис. 20.13). Топическое раздражение нейронов в ростральном ВЛМ повышает артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Билатеральное разрушение рострального ВЛМ вызывает резкое снижение артериального давления, как и спинализация высших отделов спинного мозга (разд. 28.9). Фазовая регуляция артериального давления осуществляется через рефлексы рецепторов давления. Они включают рефлексы:

- вазоконстрикторных нейронов, иннервирующих резистивные сосуды;
- симпатических кардиомоторных нейронов;
- парасимпатических кардиомоторных нейронов.

Первые два рефлекторно затормаживаются, а последние возбуждаются при раздражении артериальных рецепторов давления. Происходит снижение периферического сопротивления и минутного объема кровообращения (в основном путем снижения частоты сокращений сердца) и вместе с этим падает артериальное давление. Снижение активности в артериальных рецепторах давления оказывает противоположное действие.

На рис. 20.13 представлены основные нейронные элементы фазовой регуляции артериального давления. Нейроны NTS возбуждаются при естественном раздражении афферентов артериальных барорецепторов. Они проецируют информацию в интернейроны в каудальном ВЛМ, которые тормозят симпатические премоторные нейроны в ростральном ВЛМ. Тормозным медиатором служит γ-аминомасляная кислота (ГАМК). В качестве медиатора во всех остальных центральных синапсах этого рефлекторного пути действует глутамат. Другие интернейроны в NTS проецируют информацию в преганглионарные парасимпатические кардиомоторные нейроны в двойном ядре (NA) и возбуждают их при раздражении артериальных барорецепторов. Медиатором в обоих синапсах служит глутамат. Все нейроны барорецепторных рефлексов находятся под контролем других популяций нейронов в стволе мозга, гипоталамусе и лимбической системе. Таким образом, фазовая регуляция артериального давления адаптируется к поведению организма (например, во время работы, при различных гипоталамических паттернах поведения, при эмоциональном стрессе и т. д.; разд. 20.9).

### *Нейронная регуляция функций верхней части желудочно-кишечного тракта*

**!** Нейронная регуляция функций желудочно-кишечного тракта осуществляется через специфические рефлекторные пути в продолговатом мозге, которые адаптированы к поведению нервных центров более высоких порядков.

Дорсальное ядро блуждающего нерва (*ncl. dorsalis nervi vagi*) содержит функционально разные парасимпатические преганглионарные нейроны, которые принимают участие в регуляции гладкой мускулатуры (возбуждение и торможение), экзокринных и эндокринных желез и других эффекторов кишечника (табл. 20.1). Эти преганглионарные нейроны вместе с висцеральными механо- и хемочувствительными афферентными нейронами кишечника формируют специфические рефлекторные пути, которые являются как минимум дисинапти-

ческими и включают в себя вторичные нейроны NTS (рис. 20.14). Они находятся под контролем нейронов супрамедулярных центров, которые также получают информацию из желудочно-кишечного тракта (через NTS) и от других областей организма. Исполнительные нейроны локализованы, например, в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, центральном ядре миндалины, ядре терминальной полоски и других ядерных областях. Исполнительные нейроны и рефлекторные пути в продолговатом мозге формируют представление о внутреннем состоянии организма и оценивают, насколько затронут желудочно-кишечный тракт. Это внутреннее состояние приспосабливается к поведению организма через неокортекс и лимбическую систему. Корковые структуры мозга представляют внешнее состояние организма. Интероцепция и экстероцепция взаимодействуют друг с другом реципрокно в регуляции желудочно-кишечных функций и формировании типичных ощущений организма и эмоций (рис. 20.14 и разд. 11.2).

**Коротко**

**Организация вегетативной нервной системы в нижнем стволе мозга**

В продолговатом мозге находятся нейронные корреляты для:
- регуляции артериального давления;
- регуляции желудочно-кишечного тракта;
- регуляции дыхания;
- координации этих регуляторных процессов.

Афференты систем органов проецируют информацию висцеротопически в ядро одиночного пути.
Эфферентные нейроны проецируют информацию в качестве постганглионарных нейронов через блуждающий нерв к внутренним органам и в качестве симпатических премоторных нейронов к преганглионарным нейронам в спинном мозге.
Фазовая регуляция артериального давления осуществляется через рефлексы рецепторов давления.
Нейронная регуляция функций желудочно-кишечного тракта опосредуется медуллярными рефлексами.

## 20.7. Мочеиспускание и дефекация

### *Регуляция функционирования мочевого пузыря*

! Мочевой пузырь представляет собой полую гладкую мышцу, служащую для накопления и периодического испражнения мочи; регуляция осуществляется через сакральную афферентную и эфферентную иннервацию.

**Мочеиспускание и удержание.** Мочевой пузырь служит для накопления и периодического полного испражнения постоянно выделяющейся из почек мочи. В этой важной для нашей социальной жизни функции принимают участие миогенные механизмы гладкой мускулатуры мочевого пузыря и нейронные (вегетативные и соматические) механизмы. В нейронном контроле мочевого пузыря чередуются длительные фазы наполнения и короткие фазы опорожнения. Во время фаз наполнения опорожнение рефлекторно предотвращается. Мочевой

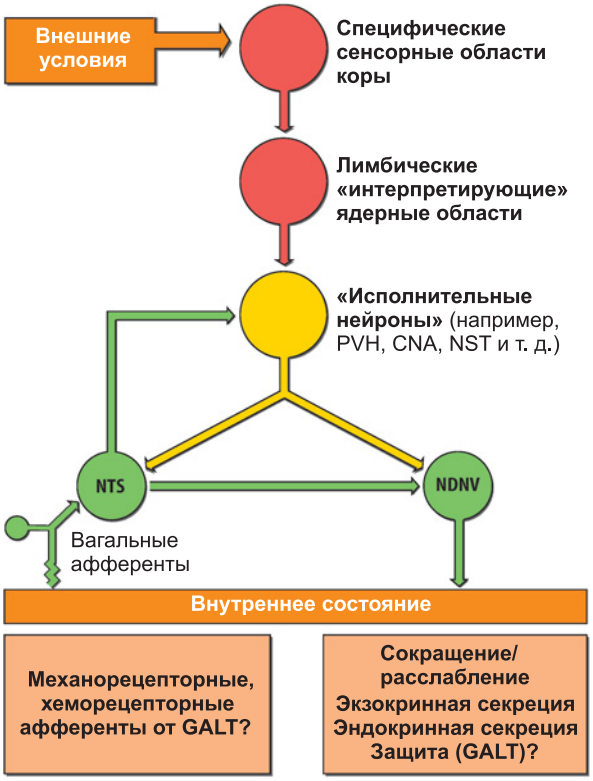



**Рис. 20.14. Регуляция функций желудочно-кишечного тракта через нижний ствол мозга.** Взаимосвязь между желудочно-кишечными ваговагальными рефлексами, ядром одиночного пути (NTS), дорсальным ядром блуждающего нерва (NDNV) и исполнительными нейронами (например, в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (PVH), центральной ядерной области миндалины (CNA), в ядре конечной полоски (NST) и лимбических («интерпретирующих») ядерных областях.) Информация о механических и химических процессах в кишечнике и иммунной системе кишечника (лимфоидная ткань, ассоциированная с желудочно-кишечным трактом, *gut associated lymphoid tissue*, GALT) попадает через блуждающие афференты в NTS. Преганглионарные парасимпатические нейроны управляют механическими, экзокринными и эндокринными процессами и, предположительно, иммунными процессами в желудочно-кишечном тракте. Эта система специфических рефлексов находится под контролем «исполнительных нейронов». Вместе они формируют представление о «внутреннем состоянии». Внутреннее состояние адаптируется лимбической системой и неокортексом к «внешнему состоянию» организма. (По данным: Rogers и Hermann в работе Ritter с соавт., 1992.)

пузырь заполняется со скоростью примерно 50 мл мочи в час. За счет пластических свойств гладкой мышцы внутреннее давление мочевого пузыря растет очень слабо. Если наполнение мочевого пузыря достигло примерно 150–250 мл, то появляются первые ощущения его заполненности. Они, предположительно, вызываются кратковременными фазами повышения внутреннего давления. Если пузырь достиг наполнения примерно на 350–500 мл, то обычно начинается фаза опорожнения. Способность пузыря накапливать мочу называют удержанием, а активное опорожнение — мочеиспусканием.

**Строение мочевого пузыря.** Мочевой пузырь представляет собой полую мышцу (*detrusor vesicae*; **рис. 20.15**). Его стенка состоит из сетевидно расположенных длинных гладкомышечных клеток. На дне мочевого пузыря находится мочепузырный треугольник (*trigonum vesicae*), состоящий из тонких гладкомышечных волокон. В его верхних внешних углах под углом открываются мочеточники и проходят в своей дистальной части в мышечной стенке мочевого пузыря; таким образом при повышении давления внутри мочевого пузыря в мочеточники не проникает моча. В вершине треугольника находится выход из пузыря в мочеиспускательный канал (уретру) с внутренним сфинктером мочевого пузыря (*m. sphinkter vesicae internus*). Он не может быть задействован при опорожнении мочевого пузыря независимо от детрузора мочевого пузыря; при сокращении мускулатуры пузыря в результате сближения мышечных клеток в уретре происходит сокращение мочеиспускательного канала и открывание внутреннего сфинктера. Помимо этого, мочеиспускательный канал закрывается наружным сфинктером уретры (*m. sphincter urethrae externus*), который состоит из поперечнополосатой мускулатуры дна таза. У женщины мочевыводящий канал примерно наполовину меньше, чем у мужчины, а внешний сфинктер слабо сформирован.

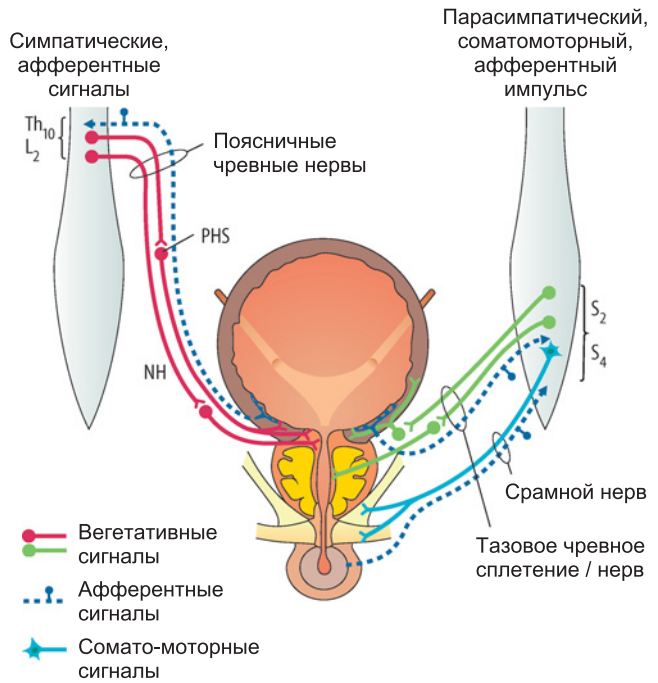



**Рис. 20.15. Иннервация мочевого пузыря.** PHS — верхнее подчревное сплетение (нижний брыжеечный ганглий); NH — подчревный нерв

**Иннервация мочевого пузыря** (рис. 20.15). Мускулатура мочевого пузыря возбуждается парасимпатическими нейронами, проецирующими через тазовый внутренностный нерв (*n. splanchnicus pelvinus*) и расположенными во 2–4-м крестцовых сегментах. Эта иннервация лежит в основе нормального контроля опорожнения мочевого пузыря. Симпатическая иннервация мочевого пузыря действует тормозно на детрузор и возбуждающе на мускулатуру мочепузырного треугольника и внутреннего сфинктера мочевого пузыря (шейка мочевого пузыря). Она осуществляется верхней частью поясничного отдела и нижней частью грудного отдела спинного мозга. Ее задачей является удержание мочи мочевым пузырем. Наружный сфинктер мочеиспускательного канала иннервируется моторными аксонами срамного нерва (*n. pudendus*), тела которых лежат в крестцовом отделе спинного мозга. Степень наполнения пузыря сообщается ЦНС рецепторами растяжения стенки мочевого пузыря через афферентные аксоны тазового внутренностного нерва. Явления, ведущие к болезненным и неболевым ощущениям мочевого пузыря и уретры, кодируются как крестцовыми, так и поясничными висцеральными афферентами.

## *Рефлексы опорожнения мочевого пузыря*

**!** Регуляция опорожнения и наполнения мочевого пузыря осуществляется через спинальные и мостовые рефлексы.

**Нейронная регуляция мочевыделения.** Моча перемещается перистальтическими волнами мочеточников из почечной лоханки в мочевой пузырь. Чем сильнее растягивается стенка пузыря, тем сильнее раздражаются расположенные в ней рецепторы растяжения. Этот процесс через рефлекторную дугу (1 на **рис. 20.16**) приводит к возбуждению парасимпатических нейронов детрузора мочевого пузыря и к торможению активности крестцовых мотонейронов наружного сфинктера мочеиспускательного канала. В результате детрузор мочевого пузыря сокращается. Проксимальная часть мочеиспускательного канала и наружный сфинктер расслабляются, что приводит к окончательному опорожнению мочевого пузыря.

Рефлекторная дуга связана с целостностью области переднего моста (медиальный мостовой центр мочеиспускания) в стволе мозга. Оттуда идет спинальный рефлекторный путь к преганглионарным парасимпатическим нейронам (2 на рис. 20.16), и преганглионарные нейроны напрямую возбуждаются синаптическим путем. Нейроны в латеральном мостовом центре мочеиспускания, возбуждающие внутренний сфинктер, тормозятся медиальным центром мочеиспускания. Таким образом сфинктер открывается. Как только опорожнение пузыря началось, оно

усиливается до тех пор, пока не будет достигнуто полное опорожнение. За эту положительную обратную связь отвечают следующие нейронные процессы:

- повышенная активация афферентов мочевого пузыря за счет сокращений детрузора и активация афферентов уретры потоком мочи;
- рефлекторное устранение центрального торможения на спинальном и супраспинальном уровне (рис. 20.16, *справа*).

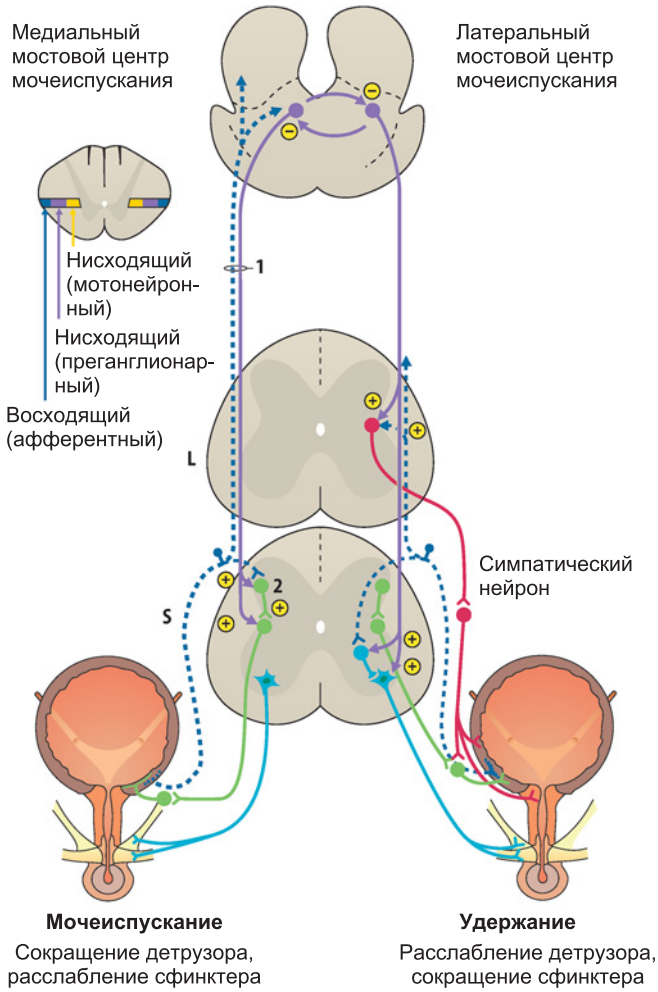



**Рис. 20.16. Рефлекторные пути для регуляции опорожнения (мочеиспускание; *слева*) и накопления мочи (удержание; *справа*) мочевым пузырем.** Нейроны в медиальном мостовом центре мочеиспускания возбуждают преганглионарные парасимпатические нейроны мочевого пузыря. Нейроны в латеральном центре мочеиспускания возбуждают мотонейроны мышцы внешнего сфинктера мочевого пузыря. Оба центра мочеиспускания реципрокно тормозят друг друга. *Вставка*: расположение проекции восходящих путей к центру мочеиспускания (и к таламусу) и нисходящих путей от центров мочеиспускания. 1 — рефлекторный путь через медиальный мостовой центр мочеиспускания; 2 — спинальный рефлекторный путь; ⊕ — возбуждение; ⊖ — торможение; L — поясничный отдел спинного мозга; S — крестцовый отдел спинного мозга. (По данным: Jänig в работе Gregor и Windhorst, 1996.)

## 20.4. *Нарушения опорожнения пузыря*

Расстройства опорожнения мочевого пузыря распространены и многообразны.

- Задержка мочи встречается при параличе или повреждении мускулатуры детрузора мочевого пузыря (например, в результате воспаления или травматического повреждения нервов), при пережатии мочеиспускательного канала (например, из-за опухоли простаты) или из-за спазма сфинктера.
- Недержанием мочи называют неспособность произвольно удерживать мочу. Недержание мочи часто встречается у женщин после родов (например, при пролапсе матки в результате слабости мышц тазового дна с повреждением нервов), при органических заболеваниях мозга (например, при рассеянном склерозе или атеросклерозе сосудов мозга у пожилых людей), а также по психогенным причинам.

После повреждения спинного мозга выше уровня крестцового отдела у животных и человека при наполнении мочевого пузыря больше не наблюдается его рефлекторное опорожнение (спинальный шок), и мочевой пузырь в течение дней и даже недель остается атоничным. Эта фаза постепенно переходит в хроническом состоянии в фазу рефлексов пузыря, для которой характерны ограниченное наполнение мочевого пузыря, рефлекторные сокращения детрузора мочевого пузыря и частое мочеиспускание. Рефлекторная дуга проходит спинально (2 на рис. 20.16). Мотонейроны мышцы внутреннего сфинктера больше не тормозятся рефлекторно, а возбуждаются. Это приводит к детрузорно-сфинктерной диссинергии, высокому внутрипузырному давлению при мочеиспускании (оно необходимо, чтобы открыть узкий мочеиспускательный канал по закону Лапласа) и является следствием гипертрофии детрузора мочевого пузыря. Пациенты с параличом могут рефлекторно инициировать сокращения детрузора путем похлопывания по нижней части живота (см. Сегментные рефлексы, разд. 7.4), наблюдая за собственной вегетативной автоматией и выжидая подходящего момента, и поддерживать их посредством целенаправленного давления на живот.

**Нейронная регуляция удержания.** Несколько нейронных механизмов принимают участие в удержании мочи мочевым пузырем во время фазы наполнения (рис. 20.16, *справа*):

- Возбудимость мотонейронов внешнего сфинктера мочеиспускательного канала стимулируется латеральным мостовым центром мочеиспускания.
- Нейроны в медиальном центре мочеиспускания, возбуждающие преганглионарные нейроны мочевого пузыря, тормозятся латеральным центром мочеиспускания.
- Симпатические нейроны нижней части мочеиспускательного канала возбуждаются через кре-

стцово-поясничные рефлекторные пути и вызывают торможение детрузора и сокращение шейки мочевого пузыря и треугольника.

- Эти рефлекторные механизмы способствуют тому, что мочевой пузырь обычно может заполняться до 300 мл. Давление внутри пузыря и активность крестцовых афферентов мочевого пузыря повышаются незначительно, без запуска мочеиспускательного рефлекса и позыва к мочеиспусканию.

**Супрамостовой контроль функции мочевого пузыря.** Рефлекторная регуляция опорожнения мочевого пузыря и удержания мочи в нем находится под модулирующим контролем верхнего ствола мозга, гипоталамуса и больших полушарий. Нейронный контроль в основном имеет тормозную природу, но может быть и возбуждающим. Восходящие и нисходящие пути, по которым передаются сигналы, и локализация популяции нейронов в стволе мозга, гипоталамусе и коре малоизвестны. Задачи «высших центров» заключаются в следующем:

- удерживать мочу, несмотря на сильное наполнение пузыря (для предотвращения нежелательного опорожнения);
- произвольно запускать и усиливать опорожнение пузыря при возникновении позыва.

### *Регуляция функционирования прямой кишки*

> **!** Функции накопления и опорожнения контролируются нейронно; в контроле принимают участие крестцовые афференты, парасимпатические и соматические эфференты и в особенности спинальные рефлекторные контуры.

**Дефекация и удержание кишечника.** Опорожнение (дефекация) и удержание экскрементов кишечником — важнейшие функции прямой (и сигмовидной) кишки и ануса. Обе функции контролируются энтеральной нервной системой (разд. 20.4) и парасимпатическими крестцовыми, симпатическими грудино-поясничными и соматомоторными нервными механизмами. С дистального конца прямая кишка закрывается двумя сфинктерами. Внутренний сфинктер ануса (*sphincter ani internus*) образован гладкой мускулатурой, иннервируется симпатическим отделом и энтеральной нервной системой и не контролируется произвольно. Поперечно-полосатая мышца наружного сфинктера ануса иннервирована мотонейронами крестцового отдела спинного мозга (S2–S4), аксоны которых проходят в составе срамного нерва. Обычно оба сфинктера закрыты.

**Нейронная регуляция дефекации.** Дефекация обычно начинается при произвольном удержании. Супраспинальная стимуляция спинальных парасимпатических рефлекторных путей прямой кишки приводит к рефлекторным сокращениям ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишки (особенно продольной мускулатуры). В то же время оба сфинктера расслабляются. Предпосылкой для дефекации служит повышение внутрибрюшного давления за счет напряжения мускулатуры стенок брюшной полости и опускания диафрагмы в результате сокращения мышц грудной клетки на вдохе при закрытой голосовой щели. Взаимодействие этих механизмов приводит при опущении тазового дна к выталкиванию каловой массы из ободочной, сигмовидной и прямой кишки.

**Нейронная регуляция удержания.** У здорового человека удержание содержимого прямой кишки может поддерживаться вплоть до ее заполнения (около 2 л). В этом принимают участие следующие механизмы:

- Парасимпатические спинальные моторные рефлексы прямой кишки тормозятся супраспинальным, в основном корковым влиянием.
- Тоническое сокращение наружного сфинктера ануса поддерживается мотонейронами посредством спинальных рефлексов через афферентные импульсы, исходящие от мышцы и окружающих тканей, особенно кожи ануса, а также через импульсы ствола мозга и коры.
- Активность симпатических нейронов тормозит энтеральную нервную систему и возбуждает мышцу внутреннего сфинктера ануса.

**Адаптация к возрастающему наполнению.** Наполнение прямой кишки содержимым кишечника путем перистальтических сокращений ободочной кишки приводит к растяжению стенки прямой кишки и в результате к расслаблению внутреннего сфинктера ануса (рефлекторно через энтеральную нервную систему). Сокращение внешнего сфинкте-




**Рис. 20.17. Афферентные и эфферентные пути спинально организованного рефлекса дефекации.** Интернейроны между афферентами и эфферентными нейронами в спинном мозге не обозначены

ра ануса вызывается рефлекторно при участии афферентов, которые проходят в составе тазового внутренностного нерва через крестцовый отдел спинного мозга (рис. 20.17). В то же время афферентные импульсы, исходящие от рецепторов в стенке ободочной и прямой кишки, вызывают позыв к дефекации. Через несколько десятков секунд расслабление внутреннего сфинктера ануса снова снижается, и прямая кишка адаптируется к увеличенному наполнению за счет пластических свойств ее мускулатуры и нейронных тормозных механизмов (разд. 20.4 и рис. 20.9). Это уменьшает напряжение ее стенки и, как следствие, позывы к дефекации.

**Разрыв спинного мозга.** При перерезке спинного мозга выше крестцового отдела спинальные рефлексы дефекации сохраняются. Однако отсутствует произвольная моторика удержания. Это может быть компенсировано соответствующими мерами (например, расширением внешнего сфинктера ануса вручную), так что люди с параличом могут достигать регулярного ежедневного опорожнения кишечника. Разрыв спинного мозга в крестцовом отделе приводит к полному выпадению рефлексов дефекации.

### Коротко

**Мочеиспускание и дефекация**

Накопление и опорожнение мочевого пузыря и толстого кишечника регулируются рефлекторно и находятся под контролем коры. В этих функциях принимают участие:

- крестцовые висцеральные афференты;
- парасимпатические и симпатические эфференты;
- мотонейроны (наружных сфинктеров);
- спинальные соматомоторные и вегетативные рефлекторные контуры;
- супраспинальные механизмы контроля.

Во время опорожнения органы сокращаются при одновременном расслаблении сфинктеров. Во время фаз накопления сфинктеры сокращены и рефлексы опорожнения тормозятся.

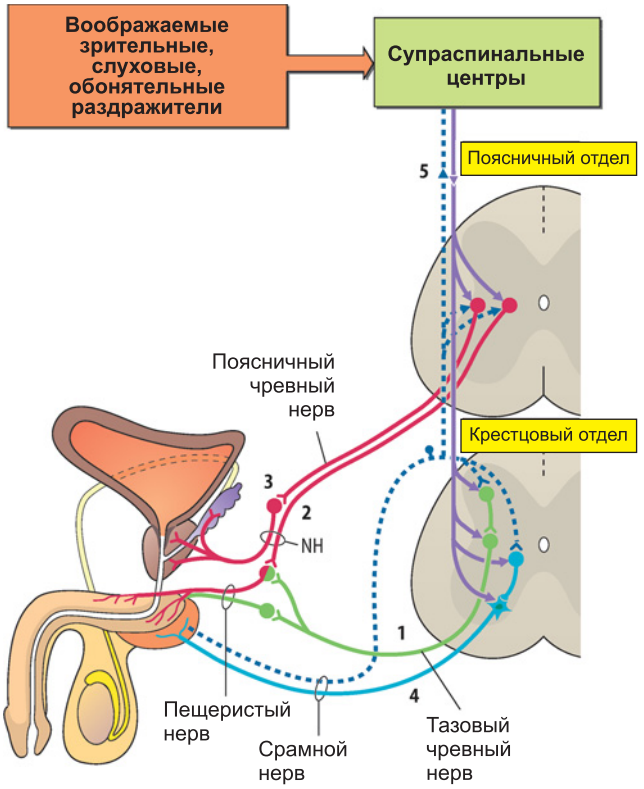



**Рис. 20.18. Иннервация и спинальные рефлекторные дуги для регуляции мужских половых органов.** **1** — парасимпатические нейроны эректильной ткани; **2** — симпатические нейроны эректильной ткани; **3** — симпатические нейроны семявыносящего протока, простаты, семенных мешочков и шейки мочевого пузыря; **4** — моторные аксоны; **5** — восходящие и нисходящие пути. Интернейроны в спинном мозге частично опущены. NH — подчревный нерв

## 20.8. Генитальные рефлексы

### *Эрекционные рефлексы у мужчины*

**!** Эрекция полового члена инициирует копулятивный цикл мужчины; она запускается посредством спинальных рефлексов, предпочтительно парасимпатической нервной системой через крестцовый отдел и супраспинальные центры.

В сложных генитальных рефлексах млекопитающих, включая человека, принимают участие парасимпатические, симпатические, моторные эфференты, а также висцеральные и соматические афференты.

**Механизм эрекции.** Расширение артерий пещеристых и губчатого тел уретры и синусоидов ткани пещеристого тела вызывает эрекцию полового члена. Синусоиды эректильных тканей заполняются и расширяются в результате повышения давления. Венозный отток из пещеристых тел пассивно затрудняется из-за сжатия вен тканью белочной оболочки (*tunica albuginea*). Взаимодействие расширения сосудов и ослабления оттока приводит к накоплению крови в сосудах (вазоконгестии). Расширение вызывается активацией постганглионарных парасимпатических нейронов, клеточные тела которых расположены в тазовых ганглиях и проецируют через кавернозный нерв к пещеристым телам (рис. 20.18). Нейроны, с одной стороны, рефлекторно активируются афферентами пениса и окружающих тканей, а с другой — психогенно, супраспинальными структурами (в том числе корковыми), которые также вызывают сексуальные ощущения. Медиаторами этих нейронов служат радикал оксида азота (NO), нейропептид ВИП и, вероятно, ацетилхолин. Все вещества колокализованы в парасимпатических постганглионарных вазодилататорных нейронах (разд. 20.2).

■■■ В головке пениса механорецепторы расположены наиболее плотно. Их афференты проходят в составе дорсального нерва пениса. Адекватная стимуляция этих рецепторов осуществляется путем ритмичных и массирующих

скользящих движений, как при половом акте. Важным компонентом устойчивого возбуждения рецепторов в головке пениса во время полового акта является смазывающая способность поверхностей пениса и влагалища, которая обеспечивается рефлекторно за счет вагинальной транссудации (см. внизу) и активации бульбоуретральных желез мужчины.

**Рефлексы эрекции.** В норме дуга рефлекса эрекции проходит через крестцовый отдел спинного мозга (S2–S4) (1 и 4 на рис. 20.18). Он функционирует и у мужчин с параличом, спинной мозг которых поврежден выше крестцового отдела. Примерно у 25% мужчин с повреждениями крестцового отдела спинного мозга эрекция полового члена может быть вызвана психогенно. Такой вид эрекции инициируется симпатическими преганглионарными нейронами в нижней части грудного отдела спинного мозга и верхней части поясничного отдела. Их аксоны в тазовом внутренностном сплетении (*plexus splanchnicus pelvinus*) переключаются на постганглионарные нейроны эректильных тканей, предположительно на те, на которых конвергируют парасимпатические преганглионарные нейроны (2 на рис. 20.18). Неизвестно, в какой степени возбуждение симпатических вазодилататорных нейронов способствует эрекции (**табл. 20.2**).

### *Эмиссия и эякуляция у мужчин*

**!** Выделение спермы и секрета желез в простатическую уретру и их эякуляция из мочеиспускательного канала — кульминация полового акта мужчины; оргазм начинается с эмиссии и заканчивается после эякуляции.

**Механизм эмиссии.** При сильной стимуляции крестцовых афферентов половых органов во время полового акта происходит возбуждение симпатических афферентов в нижнем грудном отделе и верхнем поясничном отделе спинного мозга. Возбуждение симпатических нейронов приводит к сокращениям придатков яичка, семявыносящего протока (канала), семенных пузырьков (*vesicular seminalis*) и простаты (3 на рис. 20.18). Этим стимулируется выделение спермы и секрета желез в уретру. Одновременно рефлекторно предотвращается обратный ток эякулята в мочевой пузырь за счет сокращения внутреннего сфинктера мочевого пузыря.

**Механизм эякуляции.** Эякуляция происходит после эмиссии и вызывается возбуждением афферентов простаты и внутренней уретры в тазовых нервах. Стимуляция афферентов во время эмиссии рефлекторно через крестцовый отдел спинного

**Таблица 20.2.** Нейронный контроль половых рефлексов у мужчины

| | Эрекция | Выделения и эякуляция | Оргазм |
|---|---|---|---|
| Афференты | От головки пениса и окружающей ткани к крестцовому отделу спинного мозга (в составе срамного нерва) | От внешних и внутренних половых органов к крестцовому отделу спинного мозга (срамной нерв и тазовый внутренностный нерв) и к грудино-поясничному отделу спинного мозга (подчревное сплетение), афференты скелетной мускулатуры | Происходит, если как минимум один афферентный вход не поврежден (от гениталий к крестцовому или грудино-поясничному отделу спинного мозга, от скелетной мускулатуры к крестцовому отделу спинного мозга) |
| Вегетативные эфференты | 1. Парасимпатические эффекты в крестцовом отделе.<br>2. Симпатические эффекты в грудино-поясничном отделе (психогенно)? | Симпатические эффекты в грудино-поясничном отделе (рефлекторно и психогенно) | — |
| Соматические эфференты | 0 | К луковично-пещеристым и седалищно-пещеристым мышцам; мускулатура тазового дна | — |
| Разрыв спинного мозга в крестцовом отделе | Встречается у 25% пациентов (психогенно), через грудино-поясничный отдел | Выделения происходят, если вызывается эрекция (психогенно) | Встречается |
| Спиной мозг поврежден в верхних грудных и шейных отделах | Почти всегда встречается (рефлекторно) | Почти никогда не встречаются | Всегда отсутствует |

мозга вызывает тонически-клонические сокращения мускулатуры тазового дна и луковично-пещеристых и седалищно-пещеристых мышц, которые окружают проксимальную эректильную ткань (4 на рис. 20.18). Ритмические сокращения повышают жесткость пениса (при этом давление в эректильной ткани может превышать артериальное давление), и выделения из внутренней уретры выбрасываются наружу через внешний мочеиспускательный канал. Одновременно ритмически сокращаются мышцы корпуса и тазового дна, что служит для перемещения спермы в проксимальную часть влагалища и шейку матки. Во время фазы эякуляции парасимпатические и симпатические нейроны половых органов максимально возбуждены. После спада активности парасимпатических вазодилататорных нейронов эрекция постепенно прекращается.

### 20.5. *Генитальные рефлексы после повреждений спинного мозга у мужчины*

Повреждения спинного мозга в зависимости от точной локализации имеют различные последствия для генитальных рефлексов:

- У мужчин с поврежденным крестцовым отделом спинного мозга часто обнаруживается эмиссия, если ей предшествует психогенно вызванная эрекция. У таких пациентов может наступать оргазм. Эфферентные импульсы, поступающие к половым органам, проходят при этом через симпатический отдел грудино-поясничного спинного мозга (2 и 3 на рис. 20.18, табл. 20.2).
- У мужчин с параличом, спинной мозг которых поврежден в шейном или верхнем грудном отделе, практически нет эмиссии, эякуляции и больше не возникает оргазм (табл. 20.2). У симпатических нейронов в нижнем грудном и верхнем поясничном отделе спинного мозга предположительно отсутствует супраспинальная стимуляция.

## *Изменения внешних половых органов женщины*

**!** Изменения внешних половых органов в копулятивном цикле женщины вызываются вегетативной нервной системой.

**Изменения внешних половых органов при половой стимуляции.** Большие половые губы, которые обычно достигают средней линии и таким образом защищают малые половые губы, вход во влагалище и выход уретры, расходятся, истончаются и раздвигаются в разные стороны. При продолжительном возбуждении в них развивается венозный застой крови. Малые половые губы увеличиваются в диаметре из-за прилива крови в 2–3 раза и сдвигаются между большими половыми губами. Это изменение малых половых губ удлиняет влагалищную трубку. Набухшие малые половые губы меняют свой цвет с розового на светло-красный (половая кожа). Головка и тело клитора набухают и увеличиваются в длину и ширину. По мере нарастания возбуждения клитор вытягивается в сторону симфиза.

**Механизмы изменений внешних половых органов.** Изменения внешних половых органов во время полового возбуждения, с одной стороны, происходят рефлекторно путем стимуляции рецепторов половых органов, аксоны которых идут в составе срамного нерва к крестцовому отделу спинного мозга (**рис. 20.19**). С другой стороны, они также вызываются психогенно. Увеличение внешних половых органов обусловлено общей вазоконгестией. Она предположительно опосредуется вазодилататорными парасимпатическими нейронами крестцового отдела спинного мозга, аксоны которых проходят в составе тазовых внутренностных нервов (рис. 20.19). Эрекцию клитора, как и мужского пениса, вызывает наполнение пещеристых тел кровью. По аналогии с тем, что было показано для мужчин (табл. 20.2), предполагается, что симпатическая иннервация из грудино-поясничного отдела спинного мозга также принимает участие в развитии вазоконгестии.

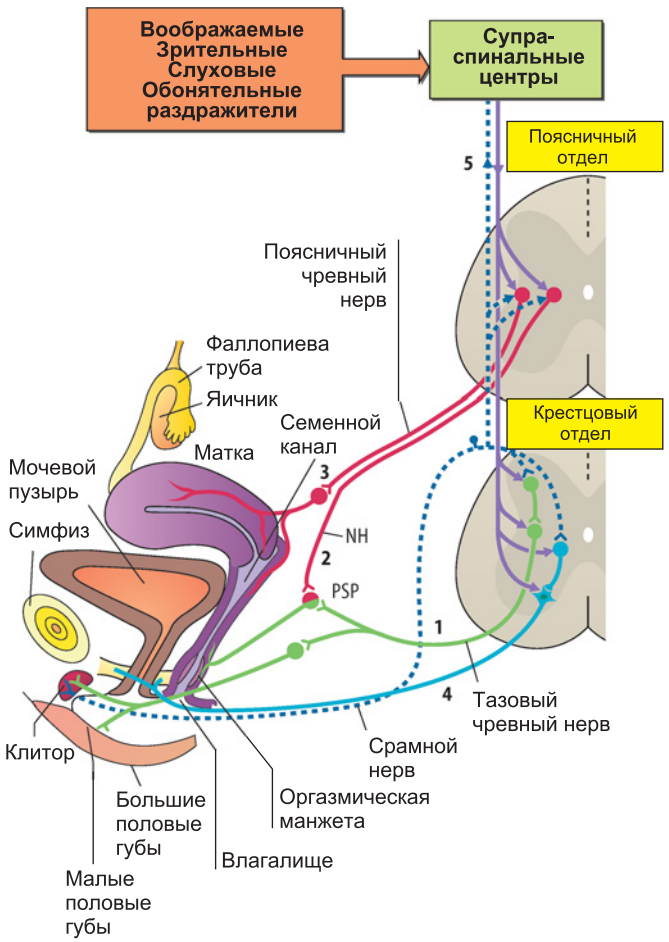



**Рис. 20.19. Иннервация женских половых органов.** Подробности и обозначения см. на рис. 20.18

Клитор играет особую роль из-за своей плотной афферентной иннервации. Его механорецепторы возбуждаются как при прямом прикосновении, так и косвенно — особенно после оттягивания клитора к краю лобкового сочленения — за счет растяжения крайней плоти, манипуляций с внешними половыми органами или движений пениса. Возбуждение афферентов лонного бугорка (*mons pubis*), преддверия влагалища, промежности и особенно малых половых губ может вызвать такие же сильные эффекты во время полового возбуждения, как и стимуляция афферентов клитора. Возбуждение усиливается за счет набухания органов.

### *Изменения внутренних половых органов у женщины*

**!** Влагалище, матка и окружающие ткани изменяются в копулятивном цикле.

**Влагалище.** В течение 10–30 с после афферентной или психогенной стимуляции начинается транссудация слизистой жидкости через плоскоклеточный эпителий влагалища. Это обеспечивает смазку влагалища и служит предпосылкой для адекватной стимуляции афферентов пениса при половом акте. Крупные железы преддверия (железы Бартолини) вряд ли играют значительную роль в создании смазки. Транссудация развивается на основе общего венозного застоя крови (вазоконгестии) в стенке влагалища, который, вероятно, обусловлен возбуждением парасимпатических и симпатических нейронов. Транссудация сопровождается рефлекторным расширением и удлинением влагалищной трубки. По мере нарастания возбуждения во внешней трети влагалища за счет вазоконгестии образуется оргазмическая манжета (рис. 20.19). Вместе с набухшими и увеличенными малыми половыми губами манжетка образует длинный канал, который является оптимальным анатомическим условием для развития оргазма у мужчины и женщины. Во время оргазма манжета сокращается в зависимости от интенсивности оргазма. Эти сокращения, вероятно, нервно опосредованы через симпатический отдел, и их можно сравнить с эмиссией и эякуляцией у мужчины.

**Матка.** Матка во время полового возбуждения выпрямляется из своего антевертированного и антефлектированного положения, увеличивается и при сильном возбуждении так поднимается в области таза, что шейка матки отдаляется от стенки влагалища, и в последней трети влагалища образуется свободное пространство для приема спермы — семяприемник (*receptaculum seminis*). Во время оргазма матка регулярно сокращается. Эти сокращения начинаются на дне и через тело матки проходят к ее нижнему сегменту. Движение, поднятие и увеличение матки вызываются вазоконгестией в малом тазу и, вероятно, также симпатически и гормонально вызванными сокращениями гладкой мускулатуры связок матки.

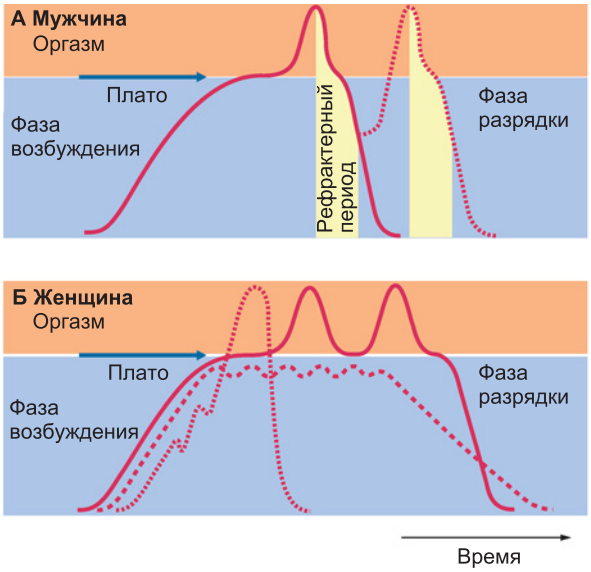



**Рис. 20.20. Копулятивные циклы мужчины и женщины.** Продолжительность (*ось абсцисс*) и интенсивность (*ось ординат*) различных фаз сильно варьируют у разных людей

После оргазма изменения внешних и внутренних половых органов в основном быстро исчезают. Раскрытие шейки сохраняется в течение примерно 20–30 мин, и она опускается в семяприемник. Если после сильного возбуждения оргазм не наступает, то разрядка происходит медленнее (рис. 20.20Б).

### *Копулятивный цикл*

**!** Копулятивный цикл проходит в четыре фазы и включает в себя генитальные и внегенитальные реакции.

**Протекание копулятивного цикла.** По практическим причинам в этом цикле можно выделить фазы возбуждения, плато, оргазма и разрядки (**рис. 20.20**). Его временной ход очень различается между видами. У самцов эти реакции в основном протекают стереотипно с незначительными внутривидовыми вариациями (рис. 20.20А). За оргазмом в фазе разрядки следует рефрактерный период, длящийся от менее одного часа до нескольких часов, когда при половой стимуляции не может быть достигнут новый оргазм. У самок копулятивный цикл по продолжительности и интенсивности различается значительно больше (рис. 20.20Б). Они способны к множественным оргазмам. Если оргазм не достигнут, то фаза разрядки продолжается дольше.

**Вегетативные изменения при оргазме.** Оргазм является реакцией всего организма. Он включает нейровегетативно вызванные реакции половых органов (у мужчины — особенно при эякуляции; у женщин — при сокращениях оргазмической манжетки и матки), общие вегетативные и гормональные реакции и зачастую сильное центральное нерв-

ное возбуждение, которое приводит к интенсивным ощущениям и снижению остального чувственного восприятия.

В ходе копулятивного цикла можно наблюдать разнообразные экстрагенитальные реакции:

- Частота сердечных сокращения и артериальное давление возрастают вместе со степенью возбуждения. Частота сердечного ритма достигает максимальных значений 100–180 уд./мин; диастолическое артериальное давление повышается на 20–40, а систолическое — на 30–100 мм рт. ст.
- Частота дыхания увеличивается до 40/мин.
- Внешний сфинктер ануса ритмически сокращается во время фазы оргазма.
- Грудь женщины в результате вазоконгестии увеличивается в размерах. Соски эрегированы, область вокруг сосков набухает. Такая реакция груди может проявляться и у мужчины, однако она выражена далеко не так ярко.
- У многих женщин и некоторых мужчин можно наблюдать покраснение кожи при сексе (*sex flush*). Оно начинается в поздней фазе возбуждения над эпигастрием и распространяется с усилением возбуждения на грудь, плечи, область живота и по всему телу.
- Скелетная мускулатура произвольно и непроизвольно сокращается. Мимическая мускулатура, брюшные и межреберные мышцы могут сокращаться спастически. Во время оргазма произвольный контроль над скелетной мускулатурой часто полностью утрачивается.

**Коротко**

**Генитальные рефлексы**

В ходе копулятивного цикла у мужчины и женщины происходят изменения половых органов, которые опосредуются парасимпатической нервной системой крестцового отдела и симпатической нервной системой поясничного отдела:

- У мужчины наблюдаются эрекция пениса, выделение спермы и секрета желез из внешнего мочеиспускательного канала.
- У женщины при половой стимуляции сначала происходят изменения половых органов: большие половые губы расходятся, малые половые губы увеличиваются в диаметре в два раза, головка и тело клитора набухают. Наконец, изменяются внутренние половые органы: влагалище, матка и окружающие ткани.

Специфические вегетативные нейроны активируют эректильные ткани, железы и гладкую мускулатуру внутренних половых органов. Центральные нейронные механизмы включают спинальные (крестцовые и крестцово-поясничные) рефлексы и супраспинальные влияния. Во время копулятивного цикла происходят многочисленные экстрагенитальные вегетативные, соматосенсорные и сенсорные реакции.

## 20.9. Гипоталамус

### *Регуляция внутренней среды и гомеостаза*

**!** Гипоталамус является интегративным центром гомеостатической регуляции.

Жизнь возможна только тогда, когда внутренние условия в организме, т. е. внутренняя среда, остается постоянной в узких границах. Состояние равновесия, возникающее при поддержании постоянства внутренней среды, называется **гомеостазом**. Важнейшей областью мозга, ответственной за поддержание постоянства внутренней среды и ее адаптации к различным состояниям организма, является гипоталамус. Он координирует нейроэндокринную регуляцию, вегетативную регуляцию и соматомоторику. Спинальные рефлексы и вегетативная регуляция, исходящие от ствола мозга, интегрированы в эти гипоталамические функции. Гипоталамические функции описаны в различных областях физиологии (**табл. 20.3**).

### *Функциональная анатомия гипоталамуса*

**!** Положение и топография ядерных областей гипоталамуса отражены в гипоталамических подфункциях.

**Топографическое положение** (**рис. 20.21**). Гипоталамус — небольшая область мозга массой примерно 5 г и часть нейронного континуума, простирающегося от среднего мозга до базальных областей конечного мозга (*telencephalon*), тесно связанных

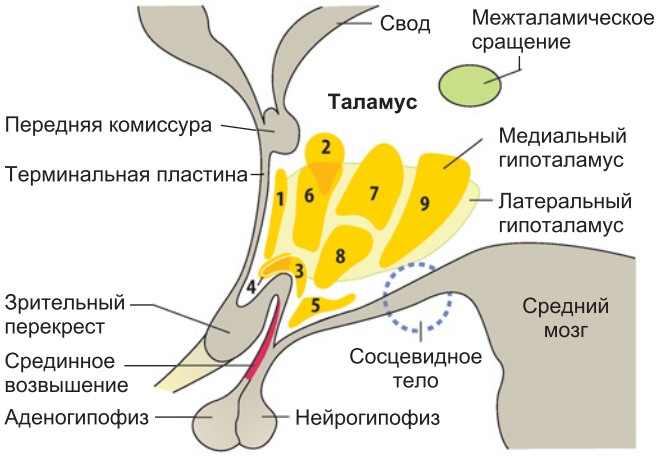



**Рис. 20.21. Ядерные области гипоталамуса.** Схематичное изображение сагиттального среза вдоль третьего желудочка. 1 — преоптическое ядро (преоптическая область); 2 — паравентрикулярное ядро; 3 — супраоптическое ядро; 4 — супрахиазматическое ядро; 5 — аркуатное ядро; 6 — переднее ядро (зона); 7 — дорсомедиальное ядро; 8 — вентромедиальное ядро; 9 — заднее ядро (зона). (По данным: Benninghoff и Goertler, 1977.)

**Таблица 20.3.** Признаки интегративных функций гипоталамуса

| Функция | Ядерные области в гипоталамусе | Афферентные системы | Вегетативные системы | Эндокринные системы, гормоны |
|---|---|---|---|---|
| **Терморегуляция** Терморегуляторное поведение (разд. 39) | Преоптическая область, передний гипоталамус, заднее ядро гипоталамуса, OVLT (пирогенная зона, лихорадка) | Терморецепторы на периферии, центральная термочувствительность (преоптическая область) | СНС (кожа) | ТРГ-Тир (передняя доля гипофиза) |
| **Воспроизводство, половое созревание** Половое поведение и сексуальная ориентация (разд. 11.4, 20.8, гл. 22) | Медиальная преоптическая область (♀; мужчины: диморфизм), вентромедиальное ядро (♂) | Афференты половых органов, афференты систем органов чувств | СНС (тораколюмбальный), ПНС (крестцовый) (половые органы) | ГнРГ, ФСГ/ЛГ (передняя доля гипофиза) |
| **Волюмо-, осморегуляция (гомеостаз жидкости)** Жажда, питье (гл. 30) | Паравентрикулярное/супраоптическое ядро, медиальная преоптическая область, OVLT, SFO | Осморецепторы в OVLT и печени, волюморецепторы правого предсердия (блуждающие), ангиотензин II через SFO | СНС (почки) | Антидиуретический гормон/вазопрессин (задняя доля гипофиза) |
| **Регуляция потребления пищи и метаболизма** Поиск и потребление пищи, голод/сытость (разд. 11.5, гл. 38, разд. 39.2) | Аркуатное ядро, паравентрикулярное ядро, вентромедиальное ядро (регуляция выделения инсулина) | Афференты блуждающего нерва и гормоны желудочно-кишечного тракта (грелин, инсулин, глюкагон); лептин из жировой ткани, концентрация глюкозы | Энтеральная нервная система, ПНС (дорсальное ядро блуждающего нерва), СНС (бурая жировая ткань) | Инсулин, глюкагон, орексин, лептин |
| **Временная организация функций организма** Цикл сна и бодрствования, циркадианные и эндогенные ритмы (гл. 9) | Супрахиазматическое ядро, преоптическая область | Афференты сетчатки (ретиногипоталамический тракт) | СНС, ПНС; СНС к эпифизу | Мелатонин (эпифиз) |
| **Защита организма (например, при боли и стрессе)** Оборонительное поведение («бей или беги») (гл. 15) | Передний гипоталамус, вентромедиальный гипоталамус, задний гипоталамус; центральное серое вещество среднего мозга | Ноцицептивные афференты | СНС, ПНС (сердечно-сосудистая система) | КРГ/АКТГ (передняя доля гипофиза), адреналин (СА) |
| **Иммунная защита** Защита и адаптация к токсическим условиям (гл. 24) | Паравентрикулярное ядро | Цитокины | СНС (к тканям иммунной системы) | КРГ/АКТГ (передняя доля гипофиза), адреналин (СА) |

КРГ/АКТГ — кортикотропин-РГ/адренокортикотропный гормон; ГнРГ — гонадотропин-РГ; ФСГ/ЛГ — фолликулостимулирующий гормон/лютеинизирующий гормон; OVLT — сосудистый орган терминальной пластинки (осморецепторы); ПНС — парасимпатическая нервная система; РГ — рилизинг-гормон; СА — симпатоадренальная система (мозговое вещество надпочечников); SFO — субфорникальный орган, чувствительность к ангиотензину; СНС — симпатическая нервная система; ТРГ-Тир — тиреотропин-РГ/тироксин

с филогенетически древней обонятельной системой. Гипоталамус является частью промежуточного мозга (*diencephalon*), расположен вентрально по отношению к таламусу и организован вокруг вентральной половины третьего желудочка. Каудально он ограничен средним мозгом, рострально — терминальной пластинкой (*lamina terminalis*), передней комиссурой (*commissura anterior*) и зрительным перекрестом (*chiasma opticus*). Латерально от него расположены зрительный тракт (*tractus optici*), внутренняя капсула (*capsulae internae*) и субталамические структуры.

**Организация гипоталамуса.** Внутри гипоталамуса различают три медиолатерально расположенные продольные зоны: паравентрикулярную, медиальную и латеральную.

- Паравентрикулярная зона очень тонкая и расположена вокруг 3-го желудочка. Она содержит несколько ядерных областей, которые отчасти переходят в медиальный гипоталамус. В последнем выделяют ядерные области, образованные передним и задним гипоталамусом (рис. 20.21). Ядерные области приблизительно коррелируют с различными интегративными функциями (табл. 20.3). Преоптическую область, онтогенетически и филогенетически связанную с конечным мозгом, как правило, относят к гипоталамусу.
- Медиальная зона включает несколько ядерных областей (рис. 20.21). Из вентромедиальной области гипоталамуса выходит воронка гипофиза (*infundibulum*) с аденогипофизом и нейрогипофизом. Передняя часть воронки гипофиза называется срединным возвышением (*eminentia mediana*). Многие нейроны в паравентрикулярной зоне, в преоптической области, в переднем гипоталамусе, в вентромедиальном и аркуатном ядрах (**рис. 20.22**) проецируют в срединное возвышение и выделяют из своих аксонов гормоны в портальную сеть сосудов, идущую к аденогипофизу. Мангоцелюлярные нейроны в супраоптических и паравентрикулярных ядрах (ядра 2 и 3 на рис. 20.21) проецируют в нейрогипофиз и контролируют синтез и секрецию окситоцина и вазопрессина (разд. 21.2).
- В латеральном гипоталамусе (рис. 20.21) не выделяют какие-либо ядерные области. Диффузно расположенные нейроны латерального гипоталамуса проходят через медиальный пучок переднего мозга. Этот пучок идет рострально в базолатеральные структуры среднего мозга. Он состоит из длинных и коротких восходящих и нисходящих аксонов.

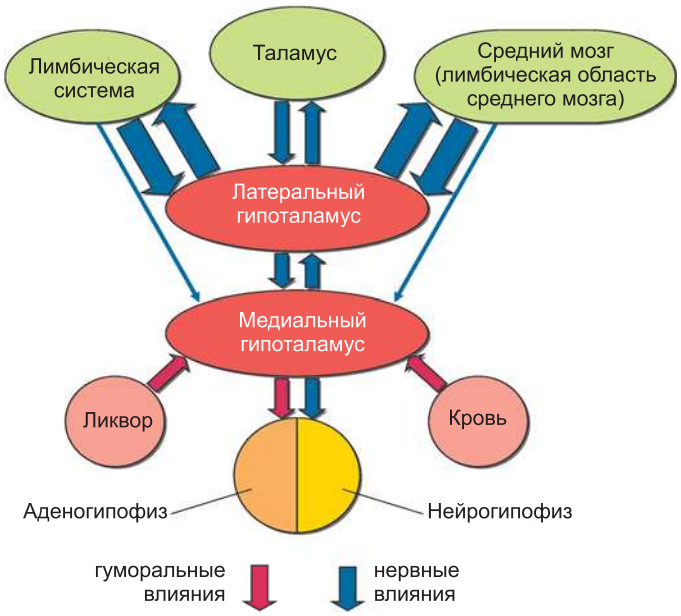



**Рис. 20.22. Афферентные и эфферентные связи гипоталамуса**

### *Афферентные и эфферентные связи гипоталамуса*

> **!** Гипоталамус реципрокно связан почти со всеми областями ЦНС и интегрирует соматические, эндокринные и вегетативные функции.

**Медиальный гипоталамус.** Медиальный гипоталамус обладает реципрокными нейронными связями с латеральным гипоталамусом и получает несколько прямых афферентных входов от негипоталамических областей мозга. В дополнение к этому специфические нейроны в медиальном гипоталамусе, связанные с циркумвентрикулярными органами, измеряют важные параметры крови и спинномозговой жидкости (рис. 20.22, *красные стрелки*) и, следовательно, внутренней среды. Такие рецепторы регистрируют, например, температуру крови (тепловые нейроны; разд. 39.4), концентрацию солей в плазме (осморецепторы в сосудистом органе терминальной пластинки; разд. 30.3), концентрацию в крови гормонов эндокринных желез, сигнальных пептидов, выделяемых жировой тканью и поджелудочной железой (например, лептин, инсулин; разд. 11.5), или сигнальных молекул желудочно-кишечного тракта (например, грелин, пептид YY; разд. 11.5). Эфферентные связи медиального гипоталамуса с гипофизом являются нейронными для нейрогипофиза и гормональными для аденогипофиза. Таким образом, медиальный и паравентрикулярный гипоталамус лежит на границе между эндокринными и нейронными системами: он выполняет функцию нейроэндокринного сопряжения.

**Латеральный гипоталамус.** Латеральный гипоталамус реципрокно связан мощными пучками волокон с верхним стволом мозга, парамедианной областью среднего мозга (лимбической областью среднего мозга) и высшей лимбической системой. Афферентные входы от поверхности тела и внутренних органов латеральный гипоталамус

воспринимает через восходящие спинобульборетикулярные пути. Эти пути проходят как через таламус, так и через лимбическую область среднего мозга к гипоталамусу. Другие афферентные входы от прочих сенсорных систем гипоталамус получает через отчасти неизвестные полисинаптические пути. Его эфферентные связи с вегетативными и соматическими ядерными областями в стволе мозга и в спинном мозге проходят через полисинаптические пути в составе ретикулярной формации (рис. 20.22).

### *Гипоталамо-гипофизарная система*

**!** Нейроны гипоталамо-гипофизарной системы образуют связь между мозгом и эндокринными железами.

**Регуляция аденогипофиза.** Функционирование большинства эндокринных желез управляется гормонами аденогипофиза (разд. 21.2). Продукция этих гормонов в свою очередь находится под контролем гормонов, которые вырабатываются нейронами в паравентрикулярной области и медиальном гипоталамусе (рис. 20.21). Гипоталамические гормоны называются стимулирующими и ингибиторными рилизинг-гормонами (*releasing-hormones*) (SRH, IRH; **рис. 20.23** и разд. 21.2). Рилизинг-гормоны выделяются аксонами нейронов в зоне срединного возвышения и через вены гипоталамо-гипофизарной портальной системы попадают в аденогипофиз.

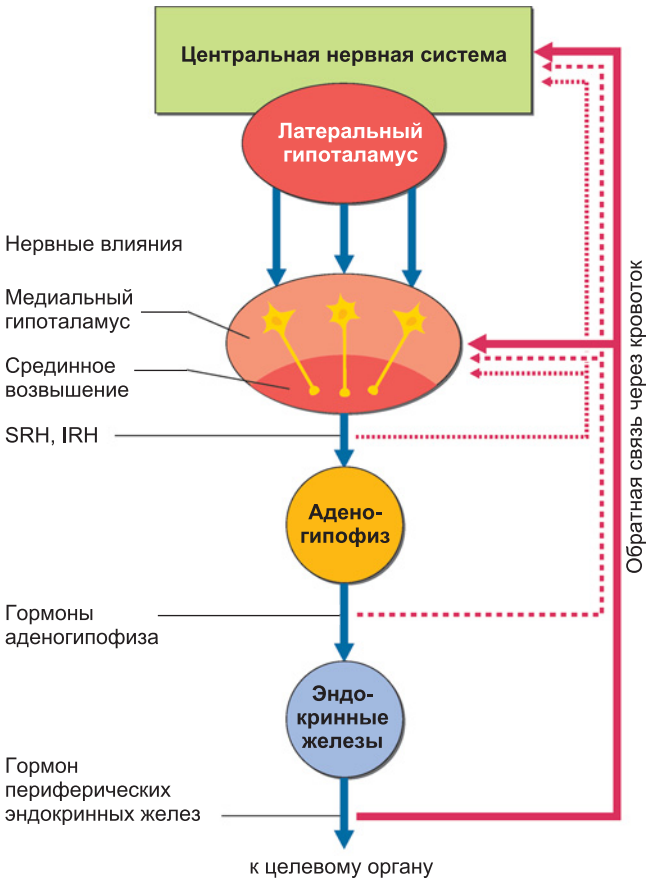



**Рис. 20.23. Нейроэндокринная связь через гипоталамо-гипофизарную систему.** SRH — стимулирующий рилизинг-гормон; IRH — ингибиторный рилизинг гормон

Выделение гипоталамических гормонов нейронами в вены портальной системы контролируется концентрацией гормонов периферических эндокринных желез в плазме (рис. 20.23, *длинные красные стрелки*).

Увеличение концентрации гормонов периферических эндокринных желез в плазме приводит к снижению секреции соответствующих рилизинг-гормонов в медиальном гипоталамусе. Гипоталамические гормоны и гормоны аденогипофиза также принимают участие в отрицательной обратной связи в этой регуляции (рис. 20.23, *красные пунктирные стрелки*).

**Адаптация отрицательной нейроэндокринной обратной связи через ЦНС** (рис. 20.23). Гипоталамо-гипофизарная система адаптируется к внутренним и внешним воздействиям на организм через ЦНС. Центральное нервное управление осуществляется через латеральный гипоталамус и прежде всего исходит из преоптической области (*region praeoptica*), структур лимбической системы (например, гиппокампа и миндалины) и структур среднего мозга. Эти области ЦНС получают и обратную связь от эндокринных желез через концентрацию гормонов в плазме (рис. 20.23).

Нейроны специфически реагируют на эндокринные гормоны и накапливают их внутри клетки. В качестве примеров биологической значимости регуляторных вмешательств ЦНС в работу эндокринной системы можно назвать циркадианный ритм продукции АКТГ, регуляцию половых желез при созревании во время менструального цикла (разд. 22.3), регуляцию секреции кортизола при стрессе (разд. 11.1) и интенсификацию обмена веществ в результате усиления продукции тироксина при длительном воздействии холода (разд. 21.3).

Вырабатывающие рилизинг-гормоны нейроны, проецирующие к области срединного возвышения, находятся на границе между нейронными и нейроэндокринными регуляторными процессами. Они получают от вышеупомянутых областей синаптические входы и через коллатерали аксонов передают импульсы в различные структуры мозга (**рис. 20.24**).

Медиаторы, которые продуцируют коллатерали, предположительно относятся к рилизинг-гормонам. Эти клетки, следовательно, представляют собой как терминальные интегративные нейроны, так и вырабатывающие гормоны эндокринные клетки.

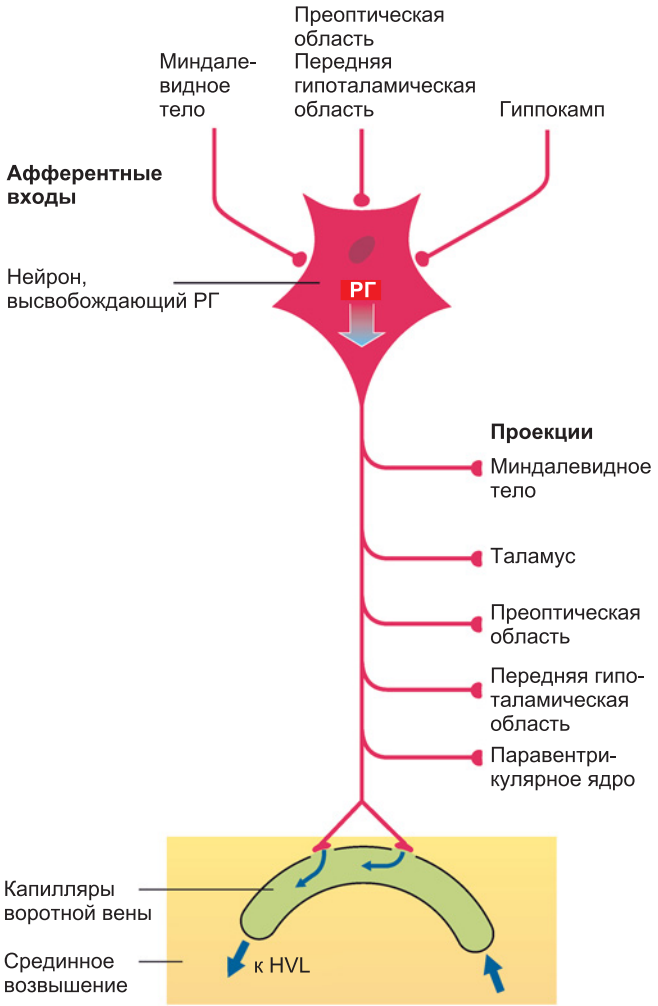



**Рис. 20.24. Гипоталамо-гипофизарная система.** Нейрон, высвобождающий рилизинг-гормон (РГ), как основной элемент нейроэндокринной связи в гипоталамусе

### *Роль гипоталамуса в регуляции кровообращения и дыхания*

> **!** Нейронный сервоконтроль сердечно-сосудистой системы и дыхания в продолговатом мозге вовлечен во все гипоталамические регуляторные процессы.

Простой сервоконтроль сердечно-сосудистой системы (системное артериальное давление, сердечный выброс, распределение кровотока) и дыхания осуществляется в нижнем стволе мозга (разд. 20.6, 28.9, 3.2). Медуллярная регуляция сердечно-сосудистой системы в свою очередь находится под контролем верхнего ствола мозга и гипоталамуса. Этот контроль осуществляется через нейронные связи между гипоталамусом и центром кровообращения в мозге, а также путем прямых нейронных связей гипоталамуса с преганглионарными нейронами. Высокоуровневый гипоталамический нейронный контроль сердечно-сосудистой и дыхательной систем характерен для всех сложных вегетативных функций, которые выходят за рамки простого сервоконтроля, например при терморегуляции, контроле потребления пищи, оборонительном поведении и т. д. (табл. 20.3).

**Адаптация сердечно-сосудистой системы и дыхания во время физических нагрузок.** При мышечной работе увеличивается сердечный выброс (в основном за счет повышения частоты сердечных сокращений) и минутный объем дыхания при одновременном увеличении кровотока в сосудах мышц и снижении кровотока в сосудах кожи и внутренних органов. Адаптация происходит практически сразу в начале работы. Она запускается центрально через гипоталамус. Электрическая стимуляция латерального гипоталамуса на уровне сосцевидных тел (*corpora mamillaria*) вызывает у собаки, находящейся под наркозом, почти те же самые вегетативные реакции, что и у животных, которые двигаются на беговой дорожке. У животного можно наблюдать беговые движения и ускорение дыхания при электрическом раздражении гипоталамуса. При незначительном изменении местоположения стимулирующих электродов вегетативные и соматические реакции могут быть вызваны независимо. Эти области гипоталамуса находятся под контролем **неокортекса**.

### *Организация гипоталамических функций*

> **!** В гипоталамусе вегетативные, нейроэндокринные и соматомоторные регуляторные процессы организованы в сложные функции.

Электрическое или химическое раздражение небольших зон гипоталамуса с помощью микроэлектродов вызывает у животных такие поведенческие реакции, которые напоминают по своему разнообразию естественные видоспецифические поведенческие паттерны. К ним относятся, например, оборонительная реакция, потребление пищи и жидкости (пищевое поведение), репродуктивное (половое) поведение и терморегуляторное поведение. Эти поведенческие реакции служат для самосохранения индивида и вида и могут быть рассмотрены в широком смысле как гомеостатические процессы. Каждая из поведенческих реакций включает соматомоторные, вегетативные и эндокринные компоненты. В табл. 20.3 представлены особенности сложных функций гипоталамуса (включая связанные с ними поведенческие реакции).

**Оборонительное поведение, запускаемое гипоталамусом.** Локальная электрическая стимуляция в каудальном гипоталамусе (**рис. 20.25**) вызывает у бодрствующей кошки оборонительную реакцию. Наблюдаются типичные соматомоторные реакции (выгибание спины, шипение, выпускание когтей) и вегетативные реакции (учащенное дыхание, расширение зрачков, пилоэрекция на хвосте и спине). Артериальное давление и кровоснабжение

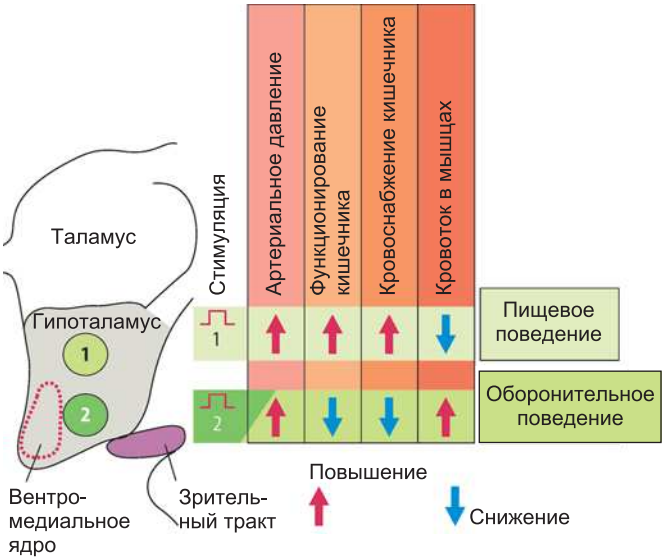



**Рис. 20.25. Пищевое поведение и оборонительное поведение.** Вегетативные реакции при активации пищевого и оборонительного поведения у кошки посредством электрической стимуляции гипоталамуса. (По данным: Folkow и Rubinstein, 1966.)

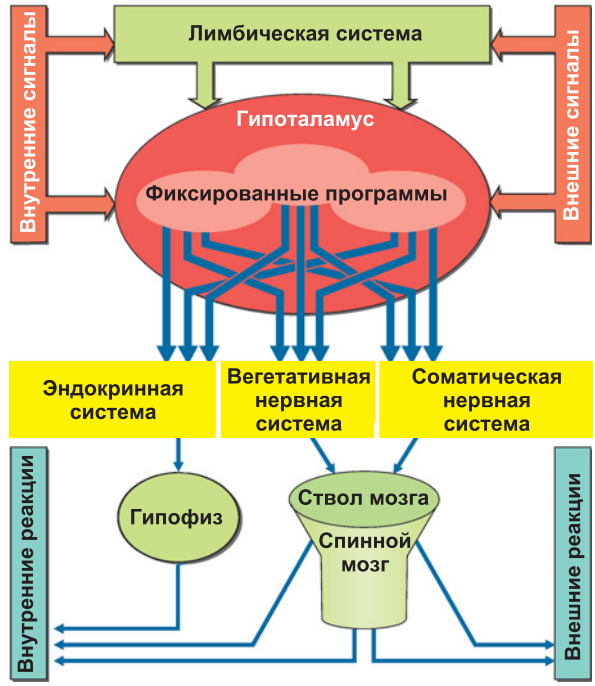



**Рис. 20.26. Схема функциональной организации гипоталамических функций**

мышц увеличиваются; подвижность и кровоснабжение кишечника снижаются (рис. 20.25). Большинство вегетативных реакций вызваны активацией симпатической системы. Помимо того, в реализации такого поведения принимают участие гормональные факторы. Адреналин, например, выбрасывается мозговым веществом надпочечников и попадает в кровяное русло (разд. 20.2). Активация гипоталамо-гипофизарной системы приводит к секреции АКТГ передней долей гипофиза и к высвобождению кортикостероидов корой надпочечников.

**Пищевое поведение, запускаемое гипоталамусом.** Пищевое поведение почти так же сложно, как и оборонительное. Оно может быть вызвано локальной электрической стимуляцией гипоталамической области, расположенной на 2–3 мм дорсальнее по отношению к «оборонительной зоне» (рис. 20.25). Животное, у которого запускается такое поведение, проявляет все признаки животного, ищущего пищу. Оно начинает есть при приближении к заполненной миске, даже когда оно сыто. Слюноотделение, подвижность и кровоснабжение кишечника усиливаются, а мышечный кровоток снижается (рис. 20.25). Характерные изменения вегетативных параметров при реализации пищевого поведения в определенной мере приводят к вегетативной настройке на процесс потребления пищи.

## *Интегративные функции гипоталамуса*

! Гипоталамус располагает многочисленными нейронными поведенческими программами, которые могут быть активированы нервными и гуморальными сигналами от периферии тела и конечного мозга.

Организация гипоталамуса, на основе которой эта маленькая область мозга контролирует многие интегративные жизненно важные функции (табл. 20.3), до сих пор не может быть описана детально. Нейронные субстраты, регулирующие эти функции, не локализованы в отдельных гистологически определенных гипоталамических ядерных областях (рис. 20.21). Поэтому нельзя анатомически точно описать нейронные структуры, которые представляют эти функции, как это, например, может быть выражено в терминах «центр насыщения», «центр голода», «терморегуляторный центр» и т. д. Конечно, различные гипоталамические ассоциации нейронов характеризуются специфичностью афферентных и эфферентных связей, синаптических медиаторов, пространственного расположения дендритов и другими параметрами. Пользуясь компьютерной терминологией, можно было бы сказать, что нейронные сети гипоталамуса представляют множество программ, которые выполняют приведенные в табл. 20.3 функции. Активация программ сигналами переднего мозга, а также нервными, гормональными и гуморальными сигналами с периферии тела вызывает комплексные гипоталамические функции (**рис. 20.26**).

### Коротко

**Гипоталамус**

Гипоталамус преставляет собой вентральную часть промежуточного мозга и связан почти со всеми частями мозга афферентно и эфферентно. Он интегрирует вегетативные, эндокринные и соматомоторные

**Таблица 20.4.** Нарушение функций гипоталамуса у человека

| | Передний гипоталамус и преоптическая область | Промежуточный гипоталамус | Задний гипоталамус |
|---|---|---|---|
| **Функция** | Ритм сна и бодрствования, терморегуляция, эндокринная регуляция | Восприятие, тепловой обмен, обмен жидкости, эндокринная регуляция | Восприятие, сознание, терморегуляция, комплексная эндокринная регуляция |
| **Повреждения** | | | |
| Острые | Бессонница, гипертермия, несахарный диабет | Гипертермия, несахарный диабет, эндокринные нарушения | Сонливость, эмоциональные расстройства, вегетативные нарушения, пойкилотермия |
| Хронические | Бессонница, комплексные эндокринные нарушения (например, преждевременное половое созревание), эндокринные расстройства в результате повреждения срединного возвышения, гипотермия, отсутствие жажды | *Медиально*: нарушения памяти, эмоциональные расстройства, гиперфагия и ожирение, эндокринные нарушения. *Латерально*: эмоциональные расстройства, истощение и потеря аппетита, отсутствие жажды | Потеря памяти, эмоциональные расстройства, пойкилотермия, вегетативные нарушения, комплексные эндокринные нарушения (например, преждевременное половое созревание) |

системы для гомеостатической регуляции и поведенческих реакций, которые обеспечивают выживание отдельных особей и вида в целом. Гипоталамус, к тому же, служит связующим звеном между нейроэндокринной регуляцией и мозгом.

Представленные в нижнем стволе мозга гомеостатические регуляторные процессы интегрированы в гипоталамические функции. Нейронные программы, которые обусловлены гипоталамическими интегративными функциями, активируются сигналами переднего мозга, а также нейронными афферентами, гормональными и гуморальными сигналами от периферии тела.

## 20.6. *Нарушения функций при повреждениях гипоталамуса у человека*

**Причины.** Нарушения обусловленных гипоталамусом функций у человека вызваны чаще всего неоплазиями (опухолями), травмами и воспалениями. Эти повреждения иногда относительно локализованы, что может приводить к изолированным выпадениям функций в переднем, промежуточном и заднем таламусе.

**Симптомы.** Дисфункции, наблюдаемые клиницистом у пациента (за исключением несахарного диабета; разд. 21.2), имеют сложную природу. Они зависят от того, имеет ли повреждение острый (например, из-за травмы) или хронический характер (например, из-за медленно разрастающейся опухоли). Острые небольшие повреждения могут привести к значительным нарушениям функций, в то время как дисфункции из-за медленно растущей опухоли проявляются только тогда, когда повреждения достигают больших размеров. Нарушения сложных функций гипоталамуса представлены в **табл. 20.4**. Нарушения восприятия, памяти и ритма сна–бодрствования отчасти могут быть вызваны повреждениями восходящих и нисходящих путей, идущих от структур лимбической системы и проецирующих к ним.

## Литература


Appenzeller O (ed) (1999) The autonomic nervous system. Part I: Normal functions. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 74. Elsevier, Amsterdam

Appenzeller O (ed) (2000) The autonomic nervous system. Part II: Dysfunctions. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 75. Elsevier, Amsterdam

Furness JB (2006) The enteric nervous system. Blackwell Science, Oxford

Greger R, Windhorst U (eds) (1996) Comprehensive human physiology — from cellular mechanisms to integration, vols 1–2. Springer, Berlin Heidelberg New York

Jänig W, McLachlan EM (2002) Neurobiology of the autonomic nervous system. In: Mathias CJ, Bannister R (eds) Autonomic failure, 4th edn. Oxford Univ Press, Oxford, pp 3–15

Jänig W (2006) The integrative action of the autonomic nervous system: neurobiology of homeostasis. Cambridge Univ Press, Cambridge New York

Loewy AD, Spyer KM (eds) (1990) Central regulation of autonomic functions. Oxford Univ Press, New York

Mathias C, banister R (eds) (2002) Autonomic failure, 4th edn. Oxford Univ Press, Oxford

Squire LR, Bloom FE, Spitzer NC, du Lac S, Ghosh A, Berg D (eds) (2008) Fundamental neuroscience, 3rd edn. Academic Press, San Diego

# Глава 21

# Гормоны

*Флориан Ланг*

## Введение

До 15 лет У. В. не жаловалась на здоровье. Став старше, она прибавила в весе, на коже появились полосы, похожие на рубцы, лицо отекло, менструации стали нерегулярными. Врач обнаружил у нее повышенное артериальное давление и заподозрил избыток глюкокортикоидов. По результатам дальнейших исследований действительно была выявлена опухоль коры надпочечников, которая привела к избыточному синтезу глюкокортикоидов в организме. После хирургического удаления опухоли давление нормализовалось, и к пациентке медленно вернулись ее вес и внешний вид. Если бы заболевание не было вовремя выявлено, возникли бы тяжелые, угрожающие жизни последствия, например инфаркт и кровоизлияние в мозг.

## 21.1. Общие аспекты эндокринной регуляции

! Гормоны — это сигнальные вещества, которые достигают необходимых клеток через кровеносное русло (эндокринная регуляция), действуют на соседние клетки (паракринная регуляция) и/или сами влияют на производящую гормон клетку (аутокринная регуляция); часто они вызывают множество взаимосвязанных эффектов.

**Коммуникация между клетками.** Для координации работы клеток с различной специализацией необходима межклеточная коммуникация. Между непосредственно соседствующими клетками она может осуществляться через щелевые контакты (рис. 5.26), или путем синтеза сигнальных веществ, которые могут влиять на функции более отдаленных клеток.

**«Классические» гормоны.** Гормоны осуществляют свои эффекты преимущественно путем эндокринного воздействия. До достижения клеток-мишеней подразумевается отсутствие инактивации гормона в крови. Гормоны образуются в удаленных специализированных клетках тела (эндокринных железах), например инсулин — в B-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Однако между гормонами и медиаторами, которые образуются в неспециализированных клетках и преимущественно действуют паракринно (например, простагландин; разд. 2.6), а также медиаторами нервной системы (разд. 5.5) невозможно провести четкую границу. Действительно, некоторые гормоны (например, АДГ) или нейротрансмитеры (например, серотонин) также являются медиаторами.

**Гормонпродуцирующие клетки вне эндокринных желез.** Каждая клетка способна выделять медиаторы, посредством которых она влияет на соседние клетки. Например, при недостатке энергии клетка может выделять аденозин, который расширяет близлежащие кровеносные сосуды и усиливает местный кровоток. Гормоны, оказывающие эндокринное действие, обычно производятся только определенными клетками. Так, гормон лептин, регулирующий потребление пищи, производится жировыми клетками, которые по содержанию липидов могут определять пищевой статус организма. Кальцитриол, регулирующий обмен кальция и фосфата, образуется в основном в почках, а также в макрофагах.

**Принципы гормональных эффектов.** Для каждого гормона существует более или менее «логическая» связь между стимулами к выделению гормонов, и отдельными эффектами, которые они вызывают (**табл. 21.1**).

В этой главе рассматриваются гормоны гипофиза, щитовидной железы, поджелудочной железы

**Таблица 21.1.** Элементы некоторых гормональных контуров

| Изменение параметра | Гормон | Действие гормона |
|---|---|---|
| Глюкоза (↑) | Инсулин | + Гликолиз, образование гликогена<br>– Глюконеогенез |
| Аминокислоты (↑) | Инсулин | – Распад белков |
| Глюкоза (↓) | Глюкагон | + Гликогенолиз |
| Аминокислоты (↑) | Соматотропин | + Синтез белка |
| Объем крови (↓) | Альдостерон | – Выведение натрия почками |
| Калий (↑) | Альдостерон | + Выведение калия почками |
| Объем крови (↓) | АНП | + Выведение натрия почками |
| Объем крови (↓) | АДГ | – Выведение воды почками |
| Объем клетки (↓) | АДГ | – Выведение воды почками |
| Кальций (↓) | Паратгормон | + Снижение минерализации костей, образование $1,25(OH)_2D_3$ |

и коры надпочечников. **Адреналин** (разд. 20.2), как и гормоны, которые регулируют **половые функции** (разд. 22.1), **прием пищи** (разд. 11.4), **электролитный обмен** (разд. 30.3 и 30.4) или **минеральный обмен** (разд. 31.2), так называемые **гормоны желудочно-кишечного тракта** (разд. 38.1), а также **медиаторы воспаления** (разд. 24 и табл. 23.3) подробно описаны в других главах.

## *Синтез и секреция гормонов*

**!** Химическая структура гормонов разнообразна; они могут выделяться непосредственно после синтеза или вначале накапливаются.

**Структура и синтез гормонов.** (см. Приложение, табл. А4). Большинство гормонов являются пептидами или белками (**белково-пептидные**). Они синтезируются на рибосомах гранулярного эндоплазматического ретикулума (разд. 1.1) и затем транспортируются в секреторные везикулы. При биосинтезе часто образуются более длинные белки (прогормоны или препрогормоны), от которых отщепляются действующие на периферии гормоны. При этом из одного предшественника может образовываться несколько различных гормонов. Например, в гипофизе из предшественника проопиомеланокортина одновременно образуется три различных гормона: адренокортикотропный гормон, α-меланоцитстимулирующий гормон и β-липотропин (разд. 21.2).

Гормоны щитовидной железы $T_3$ и $T_4$ образуются путем йодирования из аминокислоты тирозина (разд. 21.3). Гормоны коры надпочечников (разд. 21.5) и кальцитриол (разд. 31.2) синтезируются из холестерина или дегидрохолестерина. Эйкозаноиды (простагландины, тромбоксан и лейкотриены) являются производными арахидоновой кислоты (разд. 2.6).

**Накопление и выделение гормонов.** Гормоны могут накапливаться сразу после их синтеза в железе с последующей секрецией по мере необходимости. По аналогии с выработкой нейромедиаторов (разд. 5.5) и инсулина (разд. 21.4), высвобождение белково-пептидных гормонов регулируется **концентрацией кальция**. Кальций стимулирует слияние везикул с клеточной мембраной, в результате чего гормоны секретируются из везикул во внеклеточную среду.

В отличие от других белково-пептидных гормонов **выделение паратгормона подавляется $Ca^{2+}$**. Это ингибирование опосредуется рецептором $Ca^{2+}$ на клеточной мембране (разд. 31.1).

**Гормоны щитовидной железы** накапливаются не в везикулах, а внеклеточно в виде белков (разд. 21.3).

## *Активация, действие и инактивация гормонов*

**!** Гормоны частично активируются только на периферии; они действуют через рецепторы на клетках-мишенях и инактивируются различными способами.

**Периферическая активация гормонов.** Некоторые гормоны не выделяются в активной форме, а нуждаются в активации в ткани для обеспечения их эффектов. Так, гормон **щитовидной железы** $T_4$ под действием периферической дейодиназы конвертируется в значительно более активный $T_3$, а неактивный **тестостерон** под действием редуктазы превращается в активный дегидротестостерон.

**Рецепторы гормонов и пути передачи сигнала.** Гормоны действуют на клетки через рецепторы, т. е. белки, которые изменяют свою структуру после соединения со специфическим гормоном (разд. 2.2). Изменение структуры рецептора запускает каскад внутриклеточных сигналов, которые обусловливают клеточные эффекты того или иного гормона (гл. 2). Рецепторы белково-пептидных гормонов находятся на клеточной мембране, т. е., чтобы развить свое действие, гормоны не должны проникать в клетку.

Стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы, напротив, преимущественно действуют че-

рез внутриклеточные рецепторы, которые регулируют транскрипцию генов и синтез соответствующих белков в клеточном ядре после присоединения гормона (разд. 2.1). Среди кодируемых регулируемыми генами белков также встречаются участники гормонального сигнального каскада. Благодаря возросшей экспрессии рецепторов или сигнальных молекул гормон может сенсибилизировать клетку к другим гормонам.

**Инактивация гормонов.** Регуляция возможна только в случае, если концентрация гормонов повышается или понижается по мере необходимости. Для снижения концентрации гормонов необходимо их удаление, а точнее, инактивация. Белково-пептидные гормоны инактивируются протеолитическим расщеплением, прежде всего в печени и почках. Стероидные гормоны деградируют преимущественно в печени, превращаясь в неактивные метаболиты, которые затем выводятся желчным пузырем и почками. Сниженная функция печени или почек замедляет инактивацию гормонов и может таким образом нарушить эндокринную регуляцию.

## *Гормоны как элементы контуров регуляции*

**!** Гормоны нередко являются частью регуляторных контуров с отрицательной обратной связью.

**Гормональные контуры регуляции.** Секреция гормонов находится под контролем одного или нескольких регуляторных контуров: эффекты гормонов прямо или косвенно влияют на те факторы, которые регулируют их выделение. Самый простой возможный регуляторный контур представлен на **рис. 21.1**.

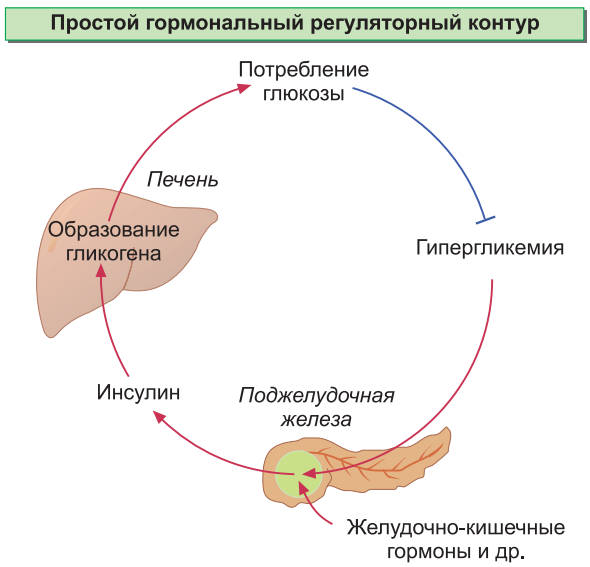



**Рис. 21.1. Простой гормональный регуляторный контур**

■■■ Секреция гормона стимулируется определенным параметром обмена веществ, например выделение инсулина — путем повышения концентрации глюкозы в крови. Действие гормона на те или иные клетки изменяет параметры обмена веществ таким образом, что стимул к его секреции снижается. Так, инсулин стимулирует синтез гликогена в печени, как и захват глюкозы в жировых и мышечных клетках и таким образом понижает концентрацию глюкозы в крови.

Значение метаболических параметров поддерживается в определенных границах стабильным с помощью отрицательной обратной связи. В табл. 21.1 представлены элементы некоторых других эндокринных контуров регуляции. Гормональные контуры, которые контролирует гипоталамус (см. ниже), являются соответственно более сложными, однако существуют по тем же принципам, что и простые.

Гормональный контур регулируется в двух направлениях. В нашем примере снижение внеклеточной концентрации глюкозы приводит к уменьшению секреции инсулина, а повышение концентрации глюкозы — к увеличению. Работа контура, таким образом, способствует как уменьшению, так и увеличению концентрации глюкозы.

**Модифицирующие влияния.** Элементы контуров регуляции могут изменяться под действием различных факторов:

- При изменении чувствительности эндокринной железы к параметру обмена веществ и, следовательно, при изменении самого метаболического параметра. Так, адреналин при стрессовых ситуациях стимулирует повышение концентрации глюкозы в крови путем торможения продукции инсулина.
- При участии гормона в нескольких контурах регуляции. Например, синтез инсулина может стимулироваться с помощью не только глюкозы, но и аминокислот.
- При одновременном действии нескольких гормонов на клетку-мишень. Образование гликогена в печени регулируется, в том числе и глюкагоном.
- При изменении параметра обмена веществ под влиянием клеток, нечувствительных к эффектам гормона. Нервные клетки, например, потребляют глюкозу независимо от наличия инсулина.

**Регуляция роста эндокринных желез.** В зависимости от условий количество клеток, производящих гормоны, постоянно регулируется, с одной стороны, путем деления клеток (пролиферации), а с другой — путем их гибели (апоптоза). Регулируемые метаболические параметры часто влияют не на синтез и секрецию гормона, а на деление клеток, производящих гормоны.

- Постоянная стимуляция провоцирует рост железы посредством увеличения числа и размера производящих гормоны клеток, что приводит к компенсаторной гипертрофии железы и позволяет усилить секрецию гормона в ответ на данный стимул.

- Если стимул к выделению гормонов, наоборот, отсутствует или гормонпродуцирующая клетка находится под влиянием преимущественно тормозных процессов, то количество синтезирующих гормоны клеток снижается из-за повышенной гибели (апоптоз, программированная гибель клетки). В результате происходит гипоплазия или аплазия железы. Уменьшение размеров и снижение количества производящих гормоны клеток приводит к атрофии железы.

Гипертрофия и атрофия эндокринных желез обычно обеспечивают долговременную адаптацию синтеза гормона к требованиям контура. Если этот механизм отказывает, то выработка гормона нарушается.

### *Диапазон регуляции и время отклика гормональных регуляторных контуров*

**!** Эффективность гормонального цикла зависит от диапазона регуляции и скорости приспособления.

**Диапазон регуляции.** Емкость, или диапазон регуляции, гормонального контура описывает способность компенсировать максимальные нарушения. Она зависит от того, в какой мере гормон может влиять на функцию органа, ограничена при снижении синтеза гормона, чувствительности к нему или функциональной способности органа.

▪▪▪ После потери вырабатывающих инсулин B-клеток поджелудочной железы в случае разрушения их собственной иммунной системой (аутоиммунное заболевание; разд. 24.3) сокращается диапазон регуляции с помощью инсулина, и уже при относительно низких дозах глюкозы развивается гипергликемия.

**Время отклика.** Скорость, с которой гормональный контур может исправить отклонение контролируемого параметра, зависит от того, насколько быстро синтез гормона реагирует на изменение этого параметра, насколько быстро происходит воздействие на определенный орган и насколько оно продолжительно. Кроме того, необходимо учитывать, как долго циркулирует в крови активный гормон. Время полураспада — это время, в течение которого распадается половина содержащегося в плазме гормона.

▪▪▪ Например, время полураспада инсулина составляет несколько минут, время полураспада гормонов щитовидной железы — несколько дней. Поэтому сниженные образования инсулина очень быстро приводит к соответствующим нарушениям, снижение продукции гормонов щитовидной железы становится явным только через некоторое время.

**Связывание гормонов с белками плазмы.** Время полураспада гормона в крови (**табл. 21.2**)

**Таблица 21.2.** Период полураспада некоторых гормонов

| Гормоны | Период полураспада (минуты) |
|---|---|
| Либерины, статины | 5 |
| Кортикотропин (АКТГ) | 10 |
| Тиреотропный гормон (ТТГ) | 100 |
| Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) | 200 |
| Лютеинизирующий гормон (ЛГ) | 20 |
| Хорионический гонадотропин (ХГЧ) | 500 |
| Пролактин | 30 |
| Соматотропин (СТГ) | 25 |
| Антидиуретический гормон (АДГ) | 6 |
| Окситоцин | 5 |
| Адреналин | <2 |
| Кортизол | 90 |
| Кортикостерон | 60 |
| Альдостерон | 20 |
| Тестостерон | 15 |
| Тироксин | 10 000 (7 дней) |
| Трийодтиронин | 1500 (1 день) |
| Инсулин | <10 |
| Глюкагон | <10 |
| Паратгормон (ПТГ) | 20 |
| Кальцитонин | 20 |
| Эстрогены | 6 |
| Прогестерон | 6 |
| Брадикинин | <1 |

**Таблица 21.3.** Связывание белков с некоторыми гормонами

| Гормон | Связывание с белком (%) |
|---|---|
| Альдостерон | 60 |
| Кортизол | 90 |
| Тестостерон | 98 |
| Тироксин | 99,9 |
| Инсулин | <1 |
| АДГ | <1 |

уменьшается при их связывании с белками плазмы (**табл. 21.3**), поскольку комплексы гормоны-белок хуже транспортируются из крови на периферию и медленнее разрушаются. Доля гормонов, связанных с белками плазмы, особенно гормонов щитовидной железы, довольно высока.

### *Нарушение синтеза гормонов*

**!** Нарушение продукции гормонов может быть связано с развитием опухоли эндокринной железы, в этом случае синтез гормона неоднократно возрастает, или с повреждением железы, что ведет к снижению синтеза; чаще всего встречаются вторичные нарушения гормональных контуров, вызванные заболеваниями вне эндокринных желез.

**Первичная гиперпродукция гормона.** Чрезмерная пролиферация синтезирующих гормоны клеток приводит к гиперплазии эндокринной железы (см. выше) и, следовательно, к избыточной продукции гормона. Гиперплазия может быть следствием постоянно возрастающей потребности в гормоне. Пролиферация клеток, однако, может повышаться неадекватно. Неконтролируемое деление клеток встречается при опухолях (**аденомах**). Если клетки опухоли синтезируют гормоны, то наблюдается (первичный) избыток гормона (см. 21.1). Гормоны могут продуцироваться и клетками опухоли, развившейся не из клеток эндокринной железы (**эктопическая продукция гормона**). Синтез гормона при этом будет следствием дедифференцировки клеток (особенно при мелкоклеточных бронхиальных карциномах).

### 21.1. *Эндокринология опухолей*

Неконтролируемо растущие клетки опухолей эндокринных желез часто сохраняют способность продуцировать гормоны. При увеличении количества клеток соответственно возрастает количество выделяемого гормона. Усиленная продукция гормона наблюдается при опухолях гипофиза (соматотропин, пролактин, АКТГ, ТТГ, ФСГ и/или ЛГ), коры надпочечников (глюкокортикоиды, минералокортикоиды и/или половые гормоны), мозгового вещества надпочечников (катехоламины), почек (эритропоэтин), гонад (половые гормоны), щитовидной железы ($T_3$, $T_4$, кальцитонин), паращитовидной железы (паратгормон) и поджелудочной железы (инсулин, глюкагон, соматостатин, серотонин, калликреин, простагландины, АДГ, АКТГ, гастроинтестинальные пептиды).

В клетках опухолей неэндокринных тканей могут активироваться гены, ответственные за синтез гормонов, и соответственно могут начинать вырабатываться гормоны. Эндокринная активность особенно характерна для мелкоклеточной бронхинальной карциномы.

В результате наблюдается неадекватно высокая секреция гормонов и как следствие — усиление их эффектов.

Рост некоторых опухолей, напротив, тормозится при действии на гормональные рецепторы. При некоторых формах лейкемии пациентам с успехом вводят глюкокортикоиды (в нормальных Т-лимфоцитах они инициируют апоптоз), при раке груди — эстрогены и антигестагены, при карциноме простаты — антагонисты андрогенов.

**Вторичная гиперпродукция гормонов.** Намного чаще первичной гиперпродукции гормонов встречается вторичная гиперпродукция. Для гормонов, участвующих в нескольких контурах регуляции, возможны нарушения при образовании перекрестных обратных связей, если в разных контурах необходима различная концентрация гормона.

■■■ При ограниченной функциональной способности печени, например, если аминокислоты разрушаются недостаточно быстро, их концентрация в плазме повышается, что стимулирует секрецию инсулина. В результате наблюдается повышенный уровень инсулина, адекватный концентрации аминокислот в плазме крови, но слишком высокий для уровня глюкозы, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови (гипогликемия). В качестве другого важного примера можно привести альдостерон, который регулирует объем крови, с одной стороны, и концентрацию $K^+$ в плазме — с другой. Уменьшение объема крови стимулирует выработку альдостерона, который нормализует объем крови, но одновременно вызывает понижение концентрации $K^+$ в плазме (разд. 21.5).

**Третичная гиперпродукция гормонов.** Гипертрофия эндокринной железы в результате длительной стимуляции секреции гормона приводит к увеличенному выбросу гормона даже при нормальном уровне стимуляции, так как бóльшее количество клеток начинает секретировать гормон. Эндокринная железа, подвергнувшаяся длительной стимуляции, функционирует как железа, гипертрофированная в результате опухолевого роста. Тогда говорят о третичной гиперпродукции гормонов.

**Гормональный дефицит.** Длительное отсутствие стимуляции эндокринной железы в большинстве случаев приводит к аплазии (см. выше). В этом случае железа выделяет в ответ на стимуляцию лишь небольшое количество гормона. К аналогичным последствиям приводит и повреждение железы. Механическое повреждение (травма), поражение возбудителями болезни, атака клетками собственной иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях (разд. 24.3), нарушение кровоснабжения или яды могут привести к гибели клеток, производящих гормоны (в результате апоптоза или некроза). Однако в некоторых случаях из-за наличия опухоли эндокринные железы должны быть удале-

ны хирургическим путем. Паращитовидную железу могут удалить при вырезании зоба (увеличенной щитовидной железы).

### *Нарушение гормональных эффектов*

**!** Для проявления действия гормонов необходимы функционирующие органы-мишени.

**Снижение эффективности гормонов.** Нарушение работы гормональных рецепторов на клетках-мишенях, элементов внутриклеточной передачи сигнала (гл. 2) или регулируемых эффекторных молекул (например, ферментов, транспортных процессов) приводит к тому, что действие гормонов ослабевает и при нормальной их концентрации. Нарушение функционирования органов сохраняется (например, при недостаточности печени или почек) и препятствует проявлению эффекта гормонов. Если способность клеток-мишеней влиять на эндокринную железу с помощью отрицательной обратной связи сохраняется, то продукция гормонов будет стимулироваться и повышенная концентрация гормонов скомпенсирует недостаток их действия. Часто регулируемый параметр не может нормализоваться даже при повышенной продукции гормона.

**Повышенная эффективность гормонов.** Повышенная чувствительность органов-мишеней влечет за собой усиление действия гормонов. В результате выработка гормонов понижается с помощью отрицательной обратной связи в соответствии с чувствительностью органа-мишени. Поэтому повышенная чувствительность органов-мишеней реже становится причиной заболеваний, чем сниженная чувствительность.

### *Терапевтическое применение гормонов*

**!** Гормоны вводят при гормональных дефицитах и при терапевтическом использовании гормональных эффектов.

**Гормоны можно замещать.** При недостаточной продукции гормона его можно вводить в организм. Заместительная гормональная терапия тем сложнее, чем короче период действия гормона и чем быстрее он должен реагировать на изменения того или иного параметра. К самым распространенным гормонам, которые можно заменить, относятся инсулин (разд. 21.4), эритропоэтин (разд. 29.9) и гормоны щитовидной железы (разд. 21.3). Регулярное введение инсулина ни в коем случае не заменяет полноценного гормонального контура регуляции. Поэтому ведутся многочисленные исследования по созданию насосов, управляемых сенсорами, и разработке методик по трансплантации клеток, продуцирующих гормоны.

Некоторые гормоны используются в качестве лекарств. Даже если нет гормонального дефицита, их эффекты можно использовать в терапевтических целях. К самым распространенным гормонам относятся гестагены и эстрогены (гл. 22). Часто применяемые глюкокортикоиды тормозят иммунный ответ (разд. 21.5), поэтому их вводят при заболеваниях, связанных с гиперактивностью иммунной системы (иммунная супрессия; разд. 24.3). Спортсмены иногда незаконно используют эритропоэтин, соматотропин или андрогены, чтобы улучшить свои результаты. Наряду с желаемым воздействием при этом возникают и нежелательные эффекты тех или иных гормонов. Из-за побочного действия некритическое применение гормонов запрещено.

## Коротко

**Общие аспекты эндокринной регуляции**

Гормоны действуют эндокринно, паракринно и аутокринно. Они синтезируются как внутри, так и вне специализированных эндокринных желез. Белково-пептидные гормоны действуют через рецепторы в клеточной мембране, которые посредством внутриклеточных сигнальных каскадов влияют на функции клеток-мишеней. Стероиды и гормоны щитовидной железы $T_3$ и $T_4$ преимущественно действуют через внутриклеточные рецепторы, регулирующие активность генов.

Обычно гормоны являются частью регуляторных контуров с отрицательной обратной связью, которая приспосабливает выработку гормонов и часто рост самих эндокринных желез к определенным условиям. К важным характеристикам гормональных контуров относятся диапазон регуляции (способность компенсировать максимальные отклонения регулируемого параметра) и время отклика (скорость, с которой происходит нормализация отклонения регулируемого параметра). Последнее зависит от связывания гормона белками плазмы.

**Нарушение синтеза гормонов**

Различают первичную, вторичную и третичную гипо- или гиперпродукцию гормонов:

- причина первичного нарушения синтеза гормона связана с самой железой;
- вторичные нарушения возникают из-за перекрывания нескольких контуров регуляции или снижения чувствительности органов-мишеней;
- при третичных нарушениях гипертрофия железы в результате продолжительной стимуляции или атрофия при долго отсутствующей стимуляции приводит к соответствующему изменению продукции гормона.

Некоторые гормоны при отказе железы могут быть замещены другими.

Гормоны также используются в качестве медпрепаратов, чтобы лечить заболевания неэндокринной природы. При этом нужно учитывать нежелательные побочные эффекты.

## 21.2. Гипоталамус и гипофиз

### *Регуляция синтеза гормонов гипоталамусом и гипофизом*

**!** Эндокринная система находится под контролем гипоталамуса; гипоталамус управляет некоторыми гормонами путем секреции тропных гормонов гипофизом.

**Гипоталамическая регуляция эндокринной системы.** Гипоталамус управляет периферическими гормонами и контролирует соответствие работы гормонзависимых органов необходимому для данного состояния организма уровню через вегетативную нервную систему (**табл. 21.4**) и путем регуляции тропных гормонов гипофиза гипоталамическими гормонами (либеринами и статинами, см. ниже). Петли регуляторных контуров гипоталамических, тропных и периферических гормонов устанавливают иерархию, которой подчиняются периферические гормоны. Влияние периферических контуров регуляции, которые меняют концентрацию периферических гормонов без участия гипоталамуса, для разных гормонов варьирует. Некоторые гормоны (например, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды) преимущественно регулируются центрально, другие гормоны (например, инсулин, альдостерон) прежде всего периферически.

**Гипоталамические и тропные гормоны.** Гипоталамус синтезирует либерины (рилизинг-факторы, или рилизинг-гормоны, РГ) и статины (ингибирующие факторы или гормоны), которые через нервные окончания высвобождаются в воротную систему гипофиза (**рис. 21.2** и **21.3**). Сосуды образуют две последовательные капиллярные сети. В первую капиллярную сеть выделяются либерины и статины, вторая сеть капилляров окружает клетки передней доли гипофиза, где синтезируются тропные гормоны. Рилизинг-гормоны стимулируют секрецию соответствующих тропных гормонов, а ингибирующие гормоны подавляют ее. Тропные гормоны влияют, в свою очередь, на соответствующие эндокринные железы на периферии.

**Таблица 21.4.** Влияние вегетативной нервной системы на секрецию гормонов. Симпатическая нервная система действует через α- и β-рецепторы. Парасимпатическая система — через мускариновые рецепторы (ацетилхолин, АцХ)

| Стимуляция выработки гормона | Торможение выработки гормона |
|---|---|
| Соматотропин (α) | Инсулин (α) |
| АКТГ (α) | Тироксин (α) |
| ТТГ (α) | Пролактин (α) |
| Ренин (β) | Ренин (α) |
| Глюкагон (β) | Соматотропин (β) |
| Кальцитонин (β) | Гистамин (β) |
| Паратгормон (β) | |
| Соматостатин (β) | |
| Гастрин (β) | |
| Инсулин (АцХ) | |
| Глюкагон (АцХ) | |
| Гастрин (АцХ) | |

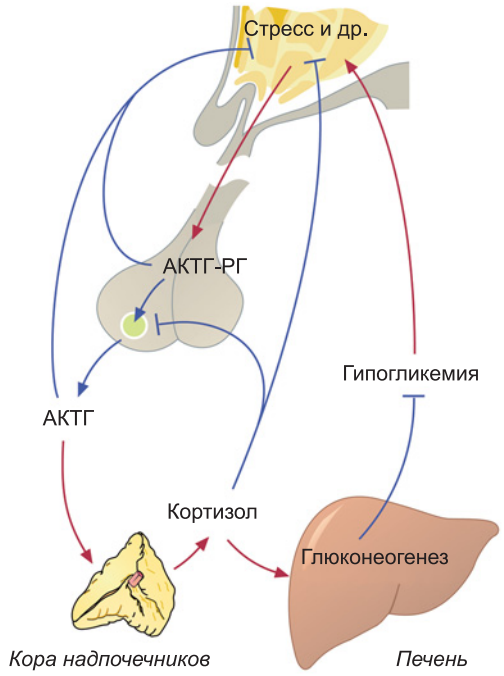



**Рис. 21.2. Контуры регулируемых гипофизом гормонов.** Торможение обозначено *синим*, стимуляция — *красным*. Либерины (здесь: кортиколиберин, АКТГ-РГ), тропины (здесь: адренокортикотропный гормон АКТГ). Периферические гормоны (здесь: кортизол) и регулируемые периферическим гормоном параметры обмена веществ (здесь: концентрация глюкозы в плазме) могут тормозить выработку либеринов по механизму отрицательной обратной связи (или стимулировать выработку статинов)

**Петли обратной связи.** Параметры обмена веществ, регулируемые периферическими гормонами, оказывают влияние на гипоталамус. Более того, периферические гормоны оказывают ингибирующее влияние на гипоталамус и гипофиз. Наконец, тропный гормон или даже сам рилизинг-гормон может затормаживать собственную секрецию в гипоталамусе.

К тропным гормонам передней доли гипофиза относятся:

- Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Их выра-

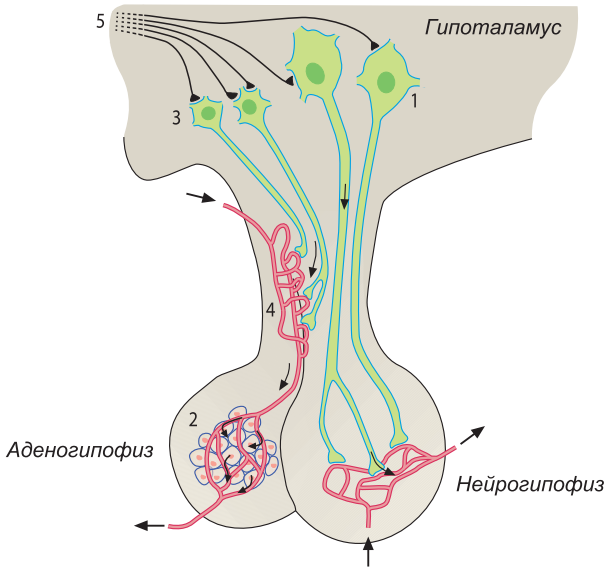



**Рис. 21.3. Гипофиз.** В специализированных нейронах гипоталамуса (1) образуются АДГ и окситоцин, которые передаются по аксонам в гипофиз, где секретируются в кровь. Из специализированных клеток аденогипофиза (2) выделяются тропные гормоны. Секреция тропных гормонов находится под контролем либеринов (рилизинг-гормонов) и статинов (ингибиторных гормонов), которые образуются нейроэндокринными клетками гипоталамуса (3) и передаются в воротную систему гипофиза (4). Нейроны, производящие либерин и статин, в свою очередь находятся под влиянием других нейронов гипоталамуса (5)

ботку стимулирует гормон люлиберин, или гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). ЛГ и ФСГ регулируют продукцию половых гормонов — эстрогенов, прогестерона и тестостерона (разд. 22.1).

- Адренокортикотропный гормон (АКТГ, или кортикотропин). Его синтез стимулируется гормоном кортиколиберином АКТГ-РГ. АКТГ прежде всего стимулирует секрецию гормонов и рост коры надпочечников (разд. 21.5).
- Тиреотропный гормон (ТТГ, тиреотропный гормон). Его секреция стимулируется тиреолиберином (ТТГ-РГ). ТТГ стимулирует продукцию гормонов и рост щитовидной железы (разд. 21.3).
- Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста) регулируется соматолиберином (СТГ-РГ) и соматостатином. Основной эффект соматотропина — стимуляция роста, прежде всего через инсулиноподобные факторы роста (IGF) (см. ниже).

Нарушения контролируемых гипоталамусом и гипофизом гормонов возникают при повреждении этих органов. При отсутствии гипоталамического влияния на переднюю долю гипофиза наряду с повышенной секрецией пролактина (см. ниже) понижается выброс соматотропина, аденокортикотропного гормона, меланотропного гормона, тиреотропного гормона и гонадотропинов (см. 21.3).

### 21.3. *Гипофизарная недостаточность*

Гипофиз и гипоталамус могут повреждаться или разрушаться из-за опухолей, воспаления, отложений (например, железа при гемохроматозе), инфекций (например, при туберкулезе), нарушения кровообращения, травм (черепно-мозговые травмы), операций или облучения (например, при терапии опухоли гипофиза). В результате происходит снижение или прекращение секреции нескольких или всех гипофизарных гормонов. Гипофизарная недостаточность приводит к низкорослости у детей (недостаток соматотропина), отсутствию менструаций, импотенции, снижению либидо и уменьшению оволосения тела (недостаток гонадотропина), к анемии, непереносимости холода, брадикардии, остановке и нарушению умственного развития (недостаток гормонов щитовидной железы), к снижению артериального давления, а также к слабости, гипогликемии, потере веса и высокой температуре (недостаток глюкокортикоидов). Последствия проявляются медленно при постепенном нарушении функций гипофиза, поэтому долгое время остаются незамеченными. Полное выпадение функций гипофиза летально при отсутствии лечения. В первую очередь проводят заместительную терапию для периферических гормонов. При этом теряется возможность адаптации уровня синтеза гормона к потребностям организма.

## *Соматотропин*

**!** Соматотропин (гормон роста, СТГ) в первую очередь участвует в регуляции роста скелета и органов, а также в создании необходимых для этого метаболических предпосылок.

**Регуляция синтеза.** Соматотропин — это белок (состоит из 191 аминокислоты), который образуется в передней доле гипофиза. Его продукция стимулируется соматолиберином (СТГ-РГ) и подавляется соматостатином. Соматолиберин (41 аминокислота) и соматостатин (14 аминокислот) — пептиды, продуцируемые гипоталамусом и попадающие через воротную систему в гипофиз. Действие множества факторов, как стимулирующих, так и тормозящих секрецию соматотропина, опосредовано соматолиберином и соматостатином:

- стимулируют секрецию соматотропина аминокислоты (прежде всего, аргинин), гипогликемия, глюкагон, гормоны щитовидной железы, эстрогены, дофамин, серотонин, норадреналин (через α-рецепторы), эндорфины, NREM-сон и стресс;
- ингибирующее действие оказывают гипергликемия, гиперлипидемия, гестагены, кортизол, инсулиноподобные факторы роста (IGF1, IGF2),

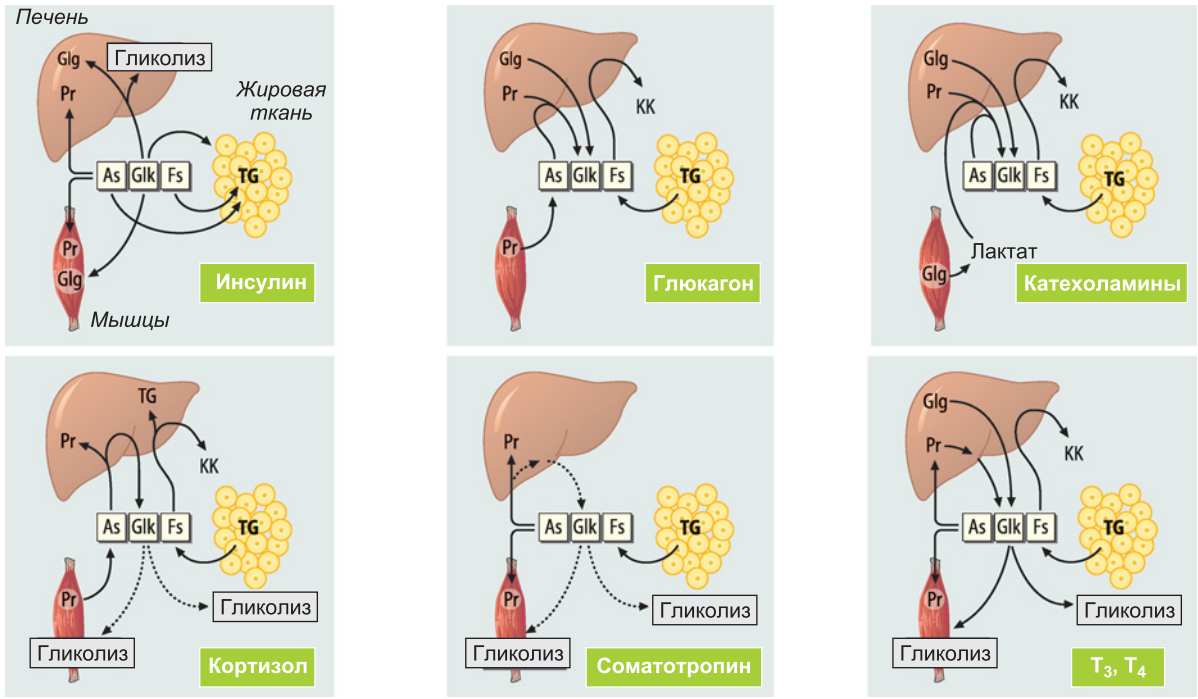



**Рис. 21.4. Влияние гормонов на энергетические субстраты в организме.** Повышенный поток субстрата (*сплошные стрелки*), пониженный поток субстрата (*пунктирные стрелки*). Нормальный транспорт субстратов не представлен. Glk — глюкоза, As — аминокислоты, Fs — свободные жирные кислоты, КК — кетоновые тела, Glg — глюкоген, Pr — белки, TG — триглицериды

тиреотропный гормон, адреналин (через β-рецепторы), ГАМК, ожирение и холод;
- наиболее интенсивный синтез соматотропина происходит в раннем половозрелом возрасте, затем он снижается.

**Другие эффекты соматостатина.** Соматостатин тормозит выработку не только соматотропина, но и пролактина (см. ниже). Соматостатин образуется в гипоталамусе, а также во множестве других тканей, в т. ч. в островках поджелудочной железы, где он тормозит высвобождение инсулина и глюкагона (см. ниже). В желудочно-кишечном тракте соматостатин действует как местный медиатор, регулируя множество функций (см. Приложение, табл. А4).

**Эффекты соматотропина.** Большинство эффектов соматотропина (за исключением стимуляции липолиза) осуществляется посредством образования IGF1 и IGF2 (раннее название — соматомедины, или *non suppressible insulin like activity*). Эти пептиды образуются во многих клетках, но преимущественно в печени.

Важнейшие эффекты соматотропина перечислены ниже.
- Соматотропин стимулирует рост костей, мышц и внутренних органов, а также синтез белков (в т. ч. коллагена), необходимых для роста.
- Соматотропин тормозит глюконеогенез, синтез аминокислот и ограничивает затраты глюкозы посредством торможения ее поглощения жировыми и мышечными клетками (рис. 21.4).
- Для накопления энергии соматотропин стимулирует липолиз, что частично осуществляется сенсибилизацией жировых клеток для катехоламинов.
- Соматотропин повышает всасывание $Na^+$ в почках (например, через IGF1).
- Соматотропин стимулирует образование кальцитриола, который вызывает поглощение $Ca^{2+}$ в кишечнике и всасывание $Ca^{2+}$ и фосфата в почках. При этом возникают условия для минерализации костей.
- Соматотропин вызывает пролиферацию клеток во многих тканях, например в хрящах (рост костей) и кроветворных органах (эритропоэз).
- Через стимуляцию Т-лимфоцитов и макрофагов поддерживает иммунную систему.

С одной стороны, действие соматостатина на обмен глюкозы способствует развитию гипергликемии. С другой стороны, соматотропин непосредственно стимулирует секрецию инсулина, который может вызвать временное снижение концентрации глюкозы.

### *Нарушение синтеза соматотропина*

**!** Недостаток соматотропина у ребенка приводит к карликовости, а его избыток — к гигантизму или к акромегалии у взрослого.

**Недостаток соматотропина.** Недостаток соматотропина может возникать при глобальном повреж-

дении гипофиза (гипофизарной недостаточности) или по другим причинам. Даже при нормальной секреции соматотропина его действие может быть недостаточным, если нарушен синтез IGF в печени (например, при печеночной недостаточности).

Следствием недостатка или пониженной эффективности соматотропина у ребенка является маленький рост (гипофизарная карликовость; см. 21.2). Недостаток соматотропина у взрослого часто остается недиагностированным. Как правило, снижение концентрации соматотропина в организме способствует преобладанию деградации белков и ослаблению работы иммунной системы в старости.

### 21.2. *Карликовость*

Снижение длины тела более чем на 20% по сравнению с нормой считается карликовостью. Длина тела генетически детерминирована, поэтому карликовость часто не связана с какими-либо явными нарушениями.

**Причины задержки роста**

- Недостаток соматотропина как следствие повреждения гипофиза (гипофизарная карликовость).
- При редком дефекте рецепторов соматотропина (карликовость Ларона) соматотропин не стимулирует секрецию необходимого для роста IGF1.
- Недостаток IGF1, образующегося в печени, при печеночной недостаточности.
- Недоедание, нарушение всасывания в кишечнике (мальабсорбция), повышенное потребление субстрата при общих заболеваниях (например, анемии, тяжелых легочных и сердечных заболеваниях) также снижают выработку IGF1.
- При несахарном диабете (редко встречается) постоянная жажда препятствует адекватному усваиванию пищи.
- Даже небрежное отношение матери к ребенку может стать причиной задержки роста.
- Половые гормоны, с одной стороны, стимулируют продукцию IGF1 и таким образом способствуют росту тела, с другой стороны, они также ускоряют закрытие эпифизарных зон роста кости и препятствуют дальнейшему росту организма. Поэтому избыток половых гормонов приводит к задержке роста в долгосрочной перспективе.
- Карликовость может наблюдаться при дефиците кальцитриола (например, при почечной недостаточности, псевдогипопаратиреозе) и при почечном тубулярном ацидозе, когда нарушается минерализация костей.
- Недостаток гормонов щитовидной железы (повышенная секреция тиролиберина) и избыток глюкокортикостероидов тоже приводят к карликовости.
- Карликовость может быть вызвана (реже) целым рядом генетических дефектов (например, синдромом Шерешевского–Тернера, при котором имеется только одна X-хромосома [X0]).



**Рис. 21.5. Пациентка с акромегалией.** Пациентка страдает от опухоли, образованной клетками, синтезирующими соматотропин. Через много лет после появления опухоли возникла акромегалия

**Избыток соматотропина.** Избыток соматотропина наблюдается при развитии опухоли соматотропинпродуцирующих клеток. Как следствие избытка соматотропина в период до завершения роста развивается гигантизм. После прекращения роста (завершения роста эпифизов) длина тела остается неизменной. Вместо этого наблюдается акромегалия, т. е. повышенный аппозиционный рост костей. Особенно заметно увеличение подбородка и носа, а также расширение костей челюсти и скул, рук и ступней ног. Значительно увеличиваются размеры внутренних органов, таких как сердце, печень, почки и щитовидная железа, а также язык (макроглоссия). На **рис. 21.5** представлена пациентка с акромегалией.

### *Пролактин*

! В передней доле гипофиза образуется пролактин, который преимущественно регулирует функцию молочной железы.

**Синтез.** Пролактин — пептидный гормон (состоит из 199 аминокислот), образующийся в передней

доле гипофиза. Синтез пролактина стимулируется тиролиберином, эндорфинами, ангиотензином II, вазоинтестинальным пептидом (ВИП) и тормозится дофамином, а также пролактостатином. Влияние дофамина на секрецию пролактина преобладает, т. е. при нарушении влияния гипоталамуса наблюдается усиление высвобождения пролактина.

**Эффекты.** Пролактин стимулирует рост, дифференцировку и функционирование молочной железы, затормаживает выработку гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) и действует (преимущественно ингибирует) на иммунную систему. Его секреция повышается при стрессе. Роль пролактина подробнее описана в разделе физиологии половой системы (гл. 22).

### *Окситоцин*

**!** В задней доле гипофиза выделяется гипоталамический гормон окситоцин, который в первую очередь, необходим для репродукции.

**Структура и синтез.** Окситоцин — нонапептид, синтезирующийся в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер, транспортирующийся по аксону в заднюю долю гипофиза, где при необходимости выделяется (нейросекреция).

**Стимуляция секреции окситоцина.** Окситоцин вырабатывается при механическом раздражении влагалища и матки, при прикосновении к соску женщины и во время оргазма.

**Действие окситоцина.** Окситоцин стимулирует сокращение мускулатуры матки (во время оргазма или при родах), гладкой мускулатуры молочных желез (при кормлении грудью) и семенных канальцев (гл. 22). Окситоцин способствует появлению привязанности и доверия к партнеру, а также расположения к ребенку при грудном вскармливании.

### *Вазопрессин*

**!** Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) преимущественно регулирует водный баланс организма; он выделяется при уменьшении внутри- или внеклеточного объема жидкости и тормозит выделение воды почками.

**Структура и синтез.** Вазопрессин — нонапептид, образующийся в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса. Вазопрессин отщепляется от большой белковой молекулы (препровазопрессина). По аксонам нейронов вазопрессин транспортируется в заднюю долю гипофиза, где высвобождается по мере необходимости.

**Регуляция синтеза вазопрессина.** Выброс вазопрессина из нервных окончаний активируется потенциалами действия. В ответ на деполяризацию происходит открывание потенциалчувствительных кальциевых каналов. Увеличение концентрации кальция вызывает экзоцитоз везикул.

**Стимуляция синтеза АДГ посредством гиперосмоляризации.** Уровень осмолярности определяется в самом гипоталамусе и, возможно, в печени. Вероятно, сжатие клетки служит достаточным стимулом для секреции вазопрессина.

■■■ Сжатие нейронов гипоталамуса приводит к активации неселективных ионных каналов, которые при нормальном объеме клеток ингибируются из-за растяжения клеточной мембраны (*stretch inhibited channels*). Активация неселективных ионных каналов деполяризует клеточную мембрану, вызывая потенциалы действия. Инфузия гипертонического раствора мочевины не приводит к стимуляции секреции вазопрессина, вероятно, потому, что мочевина может легко проникать через клеточную мембрану и не вызывает осмотического сжатия клетки. При избытке $K^+$ выделение вазопрессина подавляется, вероятно потому, что поступление $K^+$ в клетку приводит к увеличению ее объема.

**Стимуляция секреции АДГ при гиповолемии.** Объем плазмы регистрируется рецепторами растяжения в левом предсердии. Увеличение давления в предсердии тормозит, а его снижение стимулирует синтез вазопрессина. При уменьшении объема крови секрецию АДГ дополнительно стимулирует ангиотензин II, в образовании которого участвует ренин (гл. 29).

**Другие стимулы секреции.** Секреция вазопрессина повышается при стрессе, тревоге, рвоте и сексуальном возбуждении, а при нахождении на холоде, наоборот, снижается. Продукция АДГ затормаживается также дофамином, эндорфинами и ГАМК.

**Антидиуретические эффекты.** Антидиуретическое воздействие вазопрессина достигается за счет повышения проницаемости дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек почек для воды. Вазопрессин запускает каскад, связанный с цАМФ и протеинкиназой А, который стимулирует встраивание каналов для воды в апикальную мембрану клеток трубчатого эпителия. Благодаря этому вода способна покинуть просвет канальцев под действием осмотического градиента (разд. 29.4). При отсутствии вазопрессина почки выделяют большое количество (до 20/л в день) гипотонической мочи (<300 мосмоль/л). При максимальном уровне секреции осмолярность мочи повышается до максимальной осмолярности мозгового вещества почки (около 1200 мосмоль/л).

**Сосудосуживающее действие.** В высокой концентрации вазопрессин действует как вазоконстриктор. При этом он прежде всего влияет на емкость сосудов. Вазопрессин способствует повышению центрального венозного давления и обеспечивает сохранение минутного объема сердца при снижении объема крови.

**Недостаток вазопрессина.** Дефицит вазопрессина (центральный несахарный диабет; см. 30.1)

или снижение чувствительности почек к действию вазопрессина (почечный несахарный диабет; разд. 29.4) приводит к выделению большого количества гипотонической мочи, вызывающему гипотонию. Пациенты должны выпивать в день до 20 л жидкости, чтобы предотвратить опасное для жизни обезвоживание (гипогидратация; разд. 30.5). Умеренный недостаток вазопрессина (или его действия) часто выражен в том, что у больных наблюдается преобладание ночного диуреза над дневным.

**Избыток вазопрессина.** Избыток вазопрессина может быть вызван его образованием в опухоли (например, при мелкоклеточной бронхиальной карциноме). Избыток вазопрессина приводит к задержке воды в организме почками, иногда с опасным увеличением вне- и внутриклеточного объемов жидкости (гипергидратация; разд. 30.5).

### Коротко

**Гипоталамус и гипофиз**

Гипоталамус управляет эндокринной системой через вегетативную нервную систему и тропные гормоны гипофиза следующим образом:

- ГнРГ и гонадотропины (ЛГ и ФСГ), регулируют **половые гормоны** эстрогены, гестагены и тестостерон.
- АКТГ-РГ и кортикотропин (АКТГ) регулируют глюкокортикоиды, гормоны коры надпочечников.
- Тиролиберин и тиреотропный гормон регулируют **гормоны щитовидной железы**.
- СТГ-РГ, соматостатин и соматотропин (СТГ) регулируют инсулиноподобные факторы роста (IGF, или соматомедины).

Кроме того, гипофиз (пролактин) и гипоталамус (АДГ, окситоцин) синтезируют действующие на периферии гормоны.

**Соматотропин**

Секреция соматотропина стимулируется аминокислотами, гипогликемией, глюкагоном, гормонами щитовидной железы, эстрогенами, дофамином, серотонином, норадреналином (через α-рецепторы), эндорфинами, NREM-сном и стрессом, а ингибируется гипергликемией, гиперлипидемией, гестагенами, кортизолом, IGF, тиролиберином, адреналином (через β-рецепторы), ГАМК, ожирением и воздействием холода. Синтез соматотропина снижается с возрастом.

Соматотропин стимулирует:

- рост костей, мышц и внутренних органов;
- липолиз;
- синтез инсулина;
- реабсорбцию электролитов в почках;
- пролиферацию клеток, прежде всего хрящевых (рост костей) и стволовых клеток крови (эритропоэз);
- пролиферацию и активность Т-лимфоцитов и макрофагов (иммунный ответ).

Соматотропин подавляет:

- глюконеогенез из аминокислот,
- потребление глюкозы,
- потребление глюкозы и гликолиз в жировых и мышечных клетках.

Недостаток соматотропина у ребенка приводит к карликовости, избыток соматотропина у ребенка приводит к гигантизму, у взрослого — к аппозиционному росту костей (акромегалии) с увеличением размера внутренних органов, таких как сердце, печень, почки.

**Пролактин**

Пролактин — пептидный гормон, выделяющийся из передней доли гипофиза. Его секреция стимулируется в частности, тиролиберином и стрессом, а тормозится дофамином. Функции пролактина:

- стимуляция роста, дифференцировки и активности молочной железы;
- торможение секреции гонадотропинов (ЛГ, ФСГ);
- влияние на иммунную систему.

**Окситоцин**

Окситоцин — гипоталамический нонапептид, выделяющийся в задней доле гипофиза при механическом раздражении влагалища, матки и соска молочной железы. Он стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки, молочных желез и семенных канальцев.

**Вазопрессин**

Вазопрессин (АДГ) — гипоталамический нонапептид, выделяющийся из задней доли гипофиза в ответ на гиперосмолярность, гиповолемию или во время стресса. Он стимулирует реабсорбцию воды в почках и в высокой концентрации вызывает сужение сосудов. Недостаточная выработка АДГ или недостаточное его действие приводит к несахарному диабету, при котором из организма выводится до 20 л воды в день. Избыток вазопрессина, наоборот, вызывает гипотоническую гипергидрацию.

## 21.3. Гормоны щитовидной железы

### *Синтез и регуляция тироксина и трийодтиронина*

**!** Гормоны щитовидной железы тироксин ($T_4$) и трийодтиронин ($T_3$) образуются из тирозина путем йодирования и димеризации; их образование и секрецию стимулирует тиреотропный гормон.

**Синтез.** Трийодтиронин ($T_3$) и тироксин ($T_4$) — йодопроизводные аминокислоты тирозина, содержащие три или четыре атома йода соответственно, синтезирующиеся в фолликулах щитовидной железы. Для синтеза $T_3/T_4$ необходим захват йода из крови эпителиальными клетками фолликулов (тироцитов) (**рис. 21.6**). Транспорт йода осуществляется через $Na^+$,I-симпортер. Движущая сила для входа $I^-$ обеспечивается градиентом $Na^+$. $I^-$ покидает тироциты через анионный обменник (пендрин) в люминальной мембране клетки и таким образом концентрируется в просвете фолликула.

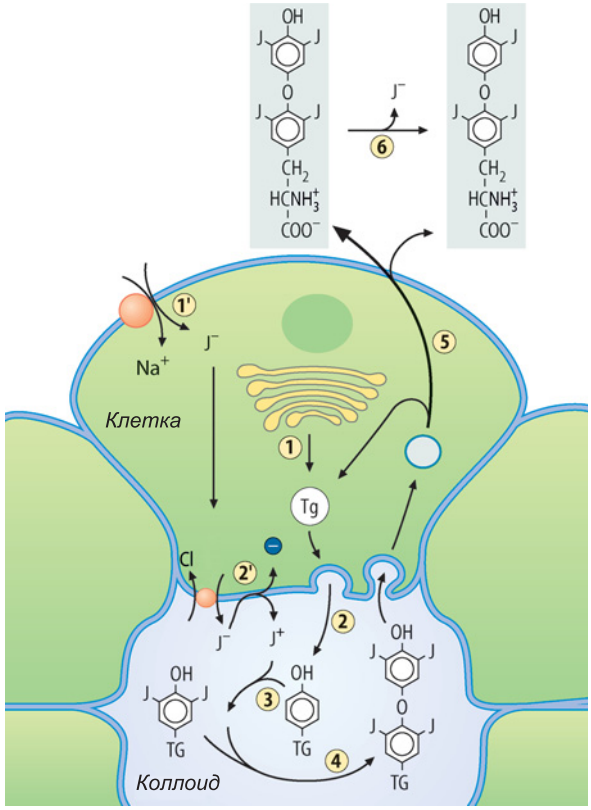



**Рис. 21.6. Биосинтез тироксина ($T_4$) и трийодтиронина ($T_3$).** Клетки фолликулов щитовидной железы синтезируют в аппарате Гольджи тиреоглобулин (Tg) — белок, богатый аминокислотой тирозином (**1**). Тиреоглобулин выделяется в просвет фолликула (**2**). Там происходит йодирование тирозина (**3**). Необходимый для этого йод поступает в клетку из крови в форме иодид-ионов посредством симпорта с $Na^+$ (**1'**) и оттуда через анионный обменник (пендрин) выходит в просвет фолликула и окисляется (**2'**). Йодированный тирозин соединяется со вторым йодированным тирозином (**4**). При расщеплении тиреоглобулина образуются тироксин ($T_4$) и трийодтиронин ($T_3$) (**5**). Щитовидная железа в основном образует $T_4$. На периферии происходит дейодирование $T_4$ для образования более активного $T_3$ (**6**)

Тиреоциты также секретируют в полость фолликула тиреоглобулин, богатый тирозином белок.

Под воздействием пероксидазы $I^-$ окисляется и связывается с остатками тирозина в составе тиреоглобулина. Так образуется моно- и дийодтирозинтиреоглобулин. На следующем этапе йодированный остаток тирозина присоединяется к другому йодированному остатку тирозина с расщеплением аланина. Таким образом, в составе тиреоглобулина возникают сформировавшиеся $T_4$ (3,5,3',5'-тетрайодтиронин) и $T_3$ (3,5,3'-трийодтиронин; рис. 21.6). При необходимости тиреоглобулин поглощается тиреоцитами путем эндоцитоза, $T_3$ и $T_4$ высвобождаются и поступают в кровь.

**Связывание с белками.** Большая часть $T_3/T_4$ в крови связывается с белками плазмы (табл. 21.3), в первую очередь с альбумином, тироксинсвязывающим преальбумином (транстиретином) и тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ). Синтез ТСГ и, следовательно, связывание $T_3/T_4$ увеличиваются во время беременности. Связывание с белками плазмы служит причиной чрезвычайно длительного периода полувыведения гормонов (около 1 дня для $T_3$, около 7 дней для $T_4$).

**Периферическое дейодирование.** Щитовидная железа преимущественно выделяет намного менее активный $T_4$. На периферии тем не менее $T_4$ дейодируется до $T_3$. При тяжелых заболеваниях вместо $T_3$ образуется неэффективный обратный $rT_3$ (3,3',5'-трийодтиронин) и, как следствие, снижается действие гормонов щитовидной железы.

**Тиреостатики.** Образование гормонов щитовидной железы может быть подавлено фармакологическими средствами на многих этапах (тиреостатики): перхлорат, пертехнат и тиоцианат ингибируют поглощение йода тиреоцитами, а тиоамид ингибирует активность пероксидазы. Образование и секреция $T_3$ и $T_4$ может подавляться избытком $I^-$.

**Регуляция секреции.** Синтез $T_3$ и $T_4$ находится под контролем гипоталамуса (разд. 21.2). Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует рост щитовидной железы, а также образование и секрецию $T_3$ и $T_4$. Синтез тиролиберина и ТТГ подавляется $T_4$, по принципу отрицательной обратной связи, что позволяет поддерживать концентрации $T_3$ и $T_4$ в крови постоянными. Секреция ТТГ дополнительно ингибируется соматостатином, дофамином, глюкокортикоидами, а стимулируется норадреналином (через α-рецепторы) и эстрогенами.

### *Функции гормонов щитовидной железы*

**!** Гормоны $T_3$ и $T_4$ прежде всего необходимы для развития и, вероятно, для поддержания специализированных функций мозга, сердца, почек и т. д.; они стимулируют рост, оказывают катаболические эффекты и ускоряют основной обмен веществ.

**Влияние на развитие.** Гормоны $T_3$ и $T_4$ стимулируют синтез многих ферментов, участников сигнальных каскадов (например, рецепторов, G-белков), транспортных (например, $Na^+/K^+$-АТФаз) и структурных белков. Действие $T_3$ и $T_4$ необходимо для нормального умственного и физического развития. Умственное развитие сильнее всего зависит от этих гормонов. Во время развития мозга $T_3/T_4$ вызывают рост дендритов и аксонов, образование синапсов и миелинизацию. Кроме того, они стимулируют рост костей в длину, отчасти путем усиления синтеза соматотропина и его секреции.

У других видов $T_3$ и $T_4$ тоже играют важную роль в развитии. Метаморфоз амфибий, рост перьев (в процессе линьки) у птиц и развитие рогов у оленей зависят от уровня $T_3$ и $T_4$.

**Влияние на обмен веществ.** Гормоны $T_3$ и $T_4$ стимулируют синтез белков (см. выше), усиливают всасывание глюкозы в кишечнике, гликогенолиз в печени и глюконеогенез и гликолиз во многих органах. Путем стимуляции липолиза эти гормоны, с одной стороны, повышают концентрацию жирных кислот в крови. С другой стороны, они стимулируют разрушение ЛПОНГ и превращение холестерина в желчные кислоты. Под влиянием $T_3$ и $T_4$ повышается обмен основного вещества соединительных тканей (глюкозаминогликанов) и превращение каротина в витамин А.

**Влияние на кровообращение.** Повышенное потребление энергии периферическими тканями под влиянием $T_3$ и $T_4$ вызывает периферическое расширение сосудов. Гормоны щитовидной железы также приводят к увеличению чувствительности органов к катехоламинам, в том числе и сердца, что отражается в увеличении силы и частоты сердечных сокращений, связанном с повышением экспрессии β-рецепторов. В итоге увеличивается систолическое давление и снижается диастолическое.

**Действие на другие органы.** Гормоны $T_3$ и $T_4$ повышают почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и емкость канальцевого транспорта в почках. Они стимулируют активность потовых и сальных желез кожи. Наконец, $T_3$ и $T_4$ стимулируют моторную функцию кишечника и повышают нервно-мышечную возбудимость.

**Основной обмен.** На основе воздействия $T_3$ и $T_4$ повышается потребление энергии. Следствием является усиление основного обмена и соответственно теплопродукция. Для регуляции температуры тела необходимо повышение теплоотдачи.

### *Нарушения, связанные с гормонами щитовидной железы*

> **!** Недостаток $T_3$ и $T_4$ приводит к тяжелым нарушениям развития, а также к ограниченной работоспособности, избыток $T_3$ и $T_4$ прежде всего вызывает усиление основного обмена веществ и увеличение частоты сердечных сокращений.

**Гипотиреоз.** Недостаток тиреоидных гормонов (гипотиреоз) может возникнуть при сниженной стимуляции щитовидной железы, опосредованной ТТГ. Кроме того, гипотиреоз может быть вызван первичным нарушение секреции $T_3/T_4$, например при недостатке йода, при дефектах ферментов синтеза тиреоидных гормонов или подавлении их экспрессии и при повреждении щитовидной железы. Если причина недостаточного синтеза тиреоидных гормонов локализована в железе, то отсутствие отрицательной обратной связи через $T_3$ и $T_4$ приведет к увеличению секреции тиролиберина и ТТГ.

**Последствия недостатка $T_3$ и $T_4$.** Недостаток гормонов щитовидной железы у маленьких детей приводит к необратимому торможению умственного развития в течение нескольких недель после рождения, что также сопровождается задержкой в росте (кретинизм). Дети с врожденным гипотиреозом нередко рождаются глухими. Во время внутриутробного периода материнские тиреоидные гормоны способны поддерживать развитие плода.

У взрослых дефицит $T_3$ и $T_4$ приводит к сниженной нервно-мышечной возбудимости, гипорефлексии, вялости и депрессии. Отсутствие метаболических эффектов гормонов проявляется в увеличении жировой ткани, гиперхолестеринемии и снижении скорости основного обмена веществ. Пациенты склонны к гипогликемии. Сниженный распад глюкозаминогликанов в подкожно-жировом слое приводит к их отложению (микседема), кожа при этом становится холодной, сухой и шелушащейся. Наконец, наблюдается снижение моторики кишечника (запор).

Если тиреоидный дефицит является результатом нарушения синтеза в щитовидной железе, то секреция ТТГ увеличивается. Трофическое действие ТТГ приводит к росту щитовидной железы (струма, или зоб) (**рис. 21.7**).

**Гипертиреоз.** Избыток гормонов щитовидной железы (гипертиреоз) возникает при повышенной секреции ТТГ или при ТТГ-независимой гиперфункции щитовидной железы. При базедовой болезни гипертиреоз возникает из-за наличия антител к ТТГ-рецептору в щитовидной железе. Антитела вызывают активацию рецептора, что ведет

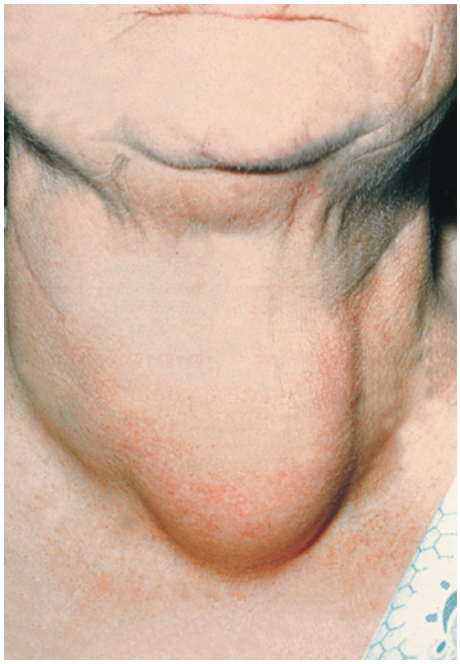


**Рис. 21.7. Пациентка со струмой (зобом).** Пациентка с рождения живет в местности с низким содержанием йода в воде. Недостаток йода препятствует образованию $T_4$ и $T_3$, повышенное выделение ТТГ стимулирует рост щитовидной железы

к усилению продукции $T_3/T_4$ и росту железы. Другим следствием аутоиммунного заболевания является ретробульбулярное воспаление, приводящее к «выпучиванию» глаз (экзофтальму).

**Последствия избытка $T_3$ и $T_4$.** Избыток гормонов щитовидной железы повышает частоту сокращений сердца вплоть до аритмии/фибрилляции предсердий (гл. 25). Из-за увеличения ударного объема сердца и периферической вазодилатации возрастает амплитуда артериального давления. Нервно-мышечная возбудимость повышается, возникают гиперрефлексия, тремор и бессонница. Повышенная моторика кишечника приводит к диарее. Основной обмен ускоряется, пациенты часто потеют. Жировая ткань истончается, из-за увеличения экспрессии протеолитических ферментов преобладает разрушение белков, наступает значительная потеря веса. Концентрация свободных жирных кислот в крови повышается, а концентрация холестерина в плазме понижается.

### *Кальцитонин*

**!** Кальцитонин стимулирует образование кальцитриола и вызывает минерализацию костей.

**Синтез.** Кальцитонин — пептид, который состоит из 32 аминокислот, образуется в С-клетках щитовидной железы и секретируется в ответ на повышение концентрации кальция в плазме.

**Действие.** Кальцитонин снижает концентрацию кальция и фосфата в плазме, прежде всего путем стимуляции минерализации костей. Он также стимулирует образование кальцитрола, который усиливает всасывание $CaHPO_4$ в кишечнике (разд. 31.2). Кальцитонин необходим прежде всего для минерализации эмбрионального и детского скелета. Для взрослого человека его значение не настолько велико. В связи с этим, в отличие от $T_3$ и $T_4$, после удаления щитовидной железы нет необходимости в проведении заместительной терапии кальцитонина.

**Коротко**

**Трийодтиронин и тироксин**

Трийодтиронин ($T_3$) и тироксин ($T_4$) — йодированные производные тирозина, образующиеся и секретирующиеся под воздействием тиреотропного гормона (ТТГ) в фолликулах щитовидной железы. Они стимулируют:
- синтез множества ферментов, сигнальных, транспортных и структурных белков и необходимы для нормального психического и физического развития;
- гликолиз, всасывание глюкозы в кишечнике, гликогенолиз в печени и глюконеогенез;
- липолиз, образование желчных кислот из холестерина;
- обмен основного вещества соединительной ткани (глюкозаминогликанов) и превращение каротина в витамин А;
- периферическое расширение сосудов;
- частоту и силу сокращений сердца;
- почечный кровоток, клубочковый уровень фильтрации и емкость канальцевого транспорта в почках;
- активность потовых и сальных желез кожи;
- моторную активность кишечника;
- нервно-мышечную возбудимость;
- потребление энергии и основной обмен веществ.

**Гипотиреоз**

Недостаток гормонов щитовидной железы (гипотиреоз):
- необратимо тормозит у ребенка умственное развитие, рост и вызывает нарушение слуха (кретинизм);
- у взрослых может приводить к снижению нервно-мышечной возбудимости, гипорефлексии, вялости, депрессиям, гиперхолестеринемии, понижению обмена веществ, гипогликемии, микседеме, запорам.

Недостаток $T_3$ и $T_4$ приводит к росту зоба из-за повышенной выработки ТТГ.

**Гипертиреоз**

Избыток гормонов щитовидной железы (гипертиреоз) повышает:
- частоту сокращений сердца, вплоть до фибрилляции предсердий;
- ударный объем сердца, амплитуду АД;
- нервно-мышечную возбудимость, моторику кишечника и обмен веществ.

**Кальцитонин**

Кальцитонин, также образующийся в щитовидной железе, секретируется в ответ на увеличение концентрации кальция в плазме и обеспечивает ее снижение за счет стимуляции минерализации костей.

## 21.4. Гормоны поджелудочной железы

### *Инсулин*

**!** Инсулин — пептидный гормон, выделяющийся из В-клеток островков Лангерганса.

**Структура.** Инсулин представляет собой пептид (51 аминокислота), состоящий из двух цепей: А-цепь из 21 аминокислоты и В-цепь из 30 аминокислот связаны друг с другом через два дисульфидных мостика (**рис. 21.8**).

**Место синтеза.** Инсулин образуется в В-клетках островков Лангерганса. Среди клеток островков Лангерганса 80% составляют В-клетки, 15% приходится на А-клетки, синтезирующие глюкагон, и только небольшая часть клеток продуцирует соматостатин (D-клетки) или панкреатический поли-

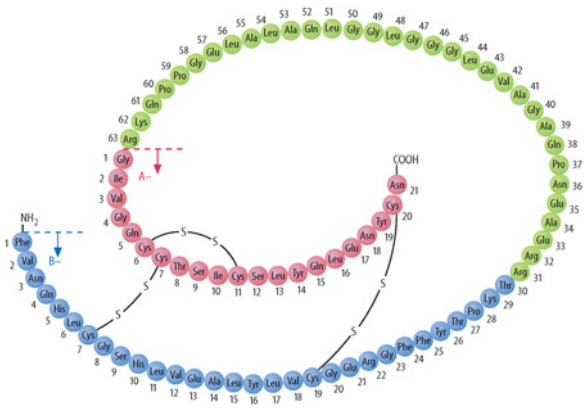



**Рис. 21.8. Структура проинсулина.** Из проинсулина образуется инсулин в результате расщепления С-пептида (*зеленый цвет*). При этом высвобождаются А-цепь (*красный*) и В-цепь (*синий*), связанные между собой двумя дисульфидными мостиками

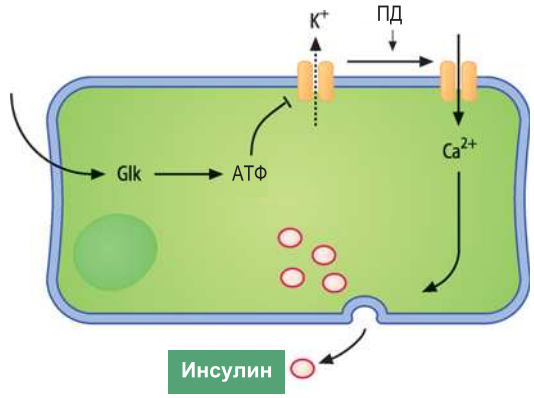



**Рис. 21.9. Регуляция секреции инсулина.** Поступление глюкозы в клетку приводит к образованию АТФ, ингибирующего работу $K^+$-каналов. Последующая деполяризация мембраны обусловливает открывание $Ca^{2+}$-каналов. Внутриклеточная концентрация $Ca^{2+}$ повышается, что стимулирует секрецию инсулина

пептид. Инсулин, секретируемый поджелудочной железой, сначала попадает в воротную вену печени, где его концентрация многократно превышает таковую в периферической крови.

### *Регуляция секреции инсулина*

> **!** Секреция инсулина прежде всего стимулируется повышением концентрации глюкозы и аминокислот в плазме крови, а также некоторыми гастроинтестинальными гормонами.

**Регуляция синтеза субстратом.** Синтез инсулина усиливается при повышении концентрации в плазме крови глюкозы, аминослот (прежде всего лейцина, а также аргинина и аланина), ацетоуксусной кислоты и в меньшей степени жирных кислот.

**Роль ионных каналов.** Концентрация глюкозы в плазме служит, несомненно, наиболее важным регулятором секреции инсулина. Как представлено на **рис. 21.9**, глюкоза отчасти действует через ионные каналы в клеточной мембране. Она поступает в клетку и распадается в ходе гликолиза. При этом образуется АТФ, который ингибирует АТФ-чувствительные калиевые каналы ($K_{АТФ}$-каналы) в клеточной мембране. Эти каналы необходимы для поддержания мембранного потенциала. Их ингибирование приводит к деполяризации, которая инициирует открывание кальциевых каналов. Последующее повышение внутриклеточной концентрации кальция приводит к стимуляции секреции инсулина.

■■■ Глюкокиназа, фосфорилирующая глюкозу и таким образом запускающая гликолиз, в В-клетках имеет очень низкую аффинность, ее полунасыщение субстратом наблюдается только при концентрации глюкозы 10 ммоль/л. Поэтому образование АТФ и секреция инсулина достигают максимального значения только при очень высокой концентрации глюкозы (гораздо больше 10 ммоль/л).

Гиперкалиемия способствует выработке инсулина, а гипокалиемия тормозит его секрецию из-за влияния концентрации $K^+$ на уровень мембранного потенциала.

Ингибирование $K_{атф}$ независимо от глюкозы приводит к деполяризации клеточной мембраны и к выработке инсулина. Так действует сульфонилмочевина, которая за счет ингибирования канала $K_{атф}$ усиливает секрецию инсулина. Поэтому она используется как оральное антидиабетическое средство.

■■■ **Фазы секреции инсулина.** Продукция инсулина происходит пульсаторно. Если при потреблении глюкозы резко повышается ее концентрация в крови и затем сохраняются высокие абсолютные значения, то происходит двухфазная секреция инсулина: сначала быстрое транзисторное повышение секреции в течение 10 мин, затем вторичное возрастание выделения гормона. Часть инсулиносодержащих везикул может экзоцитироваться сразу при повышении внутриклеточной концентрации кальция, в то время как другая часть должна быть подготовлена к освобождению. При стабильно высокой концентрации глюкозы секреция инсулина снова снижается примерно через 2–3 ч.

**Стимуляция гастроинтестинальными и панкреатическими гормонами.** Синтез инсулина стимулируется глюкозозависимым инсулинотропным полипептидом (GLP), глюкагоном, секретином, желудочным ингибиторным пептидом (GIP), гастрином, кортикотропином (АКТГ) и соматотропином (действуют через инозитолтрифосфат), а также холецистокинином (действует через инозитолтрифосфат и диацилглицерол). Действие гормонов усиливает влияние глюкозы на секрецию инсулина, т. е. они сенсибилизируют В-клетки к глюкозе. При низкой концентрации глюкозы в плазме гормоны не действуют.

Усиленное действие гастроинтестинальных гормонов на секрецию инсулина наблюдается во вре-

мя приема пищи: еще до всасывания питательных веществ в кишечнике и до повышения концентрации в плазме глюкозы и аминокислот, секреция инсулина повышается. Поэтому при пероральном приеме глюкозы она значительно сильнее, чем при внутривенном введении.

**Торможение секреции инсулина.** Секреция инсулина затормаживается соматостатином, амилином и панкреастатином. Соматостатин образуется и секретируется в близлежащих D-клетках островков Лангерганса. Его секреция стимулируется глюкозой, аминокислотами, жирными кислотами, ацетилхолином, адреналином (через β-рецепторы), глюкагоном, вазоактивным интестинальным пептидом (ВИП), секретином и холецистокинином.

**Регуляция вегетативной нервной системой.** Ацетилхолин стимулирует секрецию инсулина путем активации деполяризующих натриевых каналов. Симпатическая система тормозит секрецию инсулина за счет норадреналина (через α-рецепторы) и комедиатора галанина, также участвующего в процессе. Они, по крайней мере, частично действуют через активацию калиевых каналов, которые гиперполяризуют клетку. Селективная активация β-рецепторов стимулирует выделение глюкагона, паракринно усиливающего секрецию инсулина, из соседних A-клеток.

### *Действие инсулина*

**!** Основное действие инсулина заключается в накоплении энергии в случае, если наблюдается избыток энергетических субстратов (например, глюкозы).

**Метаболические эффекты.** Действие инсулина нацелено на накопление энергетических субстратов: инсулин стимулирует потребление клетками (прежде всего мышечными и жировыми) глюкозы, аминокислот и жирных кислот. Потребление глюкозы клетками в частности, стимулируется усиленным встраиванием в клеточную мембрану глюкозного транспортера, GLUT4. Инсулин способствует разрушению триглицеридов в хиломикронах и ЛПОНП крови. Образующиеся при этом свободные жирные кислоты и глицерин под воздействием инсулина поступают в жировую ткань и там снова накапливаются. Инсулин стимулирует образование гликогена и синтез белков (**рис. 21.10**), но в тоже время тормозит липолиз, гликогенолиз, протеолиз и глюконеогенез. С другой стороны, инсулин стимулирует гликолиз.

**Действие на внутриклеточный транспорт.** Действие инсулина отчасти связано с активацией **$Na^+/H^+$-обменника** и **$Na^+,K^+,2Cl^-$-котранспортера** в клеточной мембране. Активность обоих переносчиков приводит к набуханию клеток, что, по крайней мере в печени, ингибирует распад макромолекул

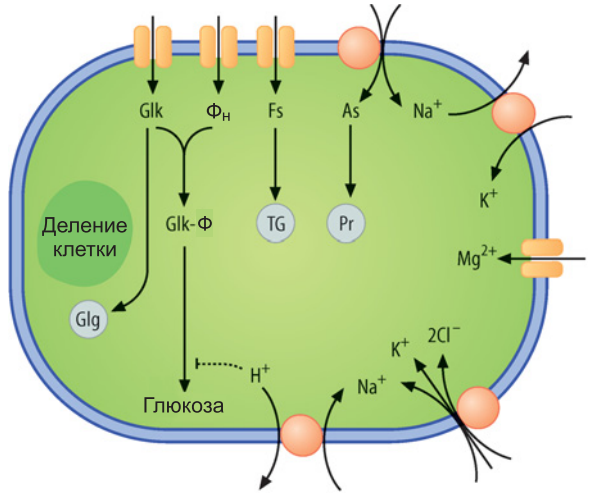



**Рис. 21.10. Действие инсулина на клетку.** В жировых и мышечных клетках инсулин стимулирует захват аминокислот (As), жирных кислот (Fs), глюкозы (Glk), фосфатов ($Ф_н$) и $Mg^{2+}$. Эти субстраты встраиваются в белки (Pr), глицерин (Glg) и триглицериды (TG). Кроме того инсулин активирует $Na^+/H^+$-обмен, работу $Na^+,K^+,2Cl^-$-контранспорта и $Na^+/K^+$-АТФазы. В результате усиливается захват $K^+$-клеткой и возникает внутриклеточный алкалоз, который стимулирует гликолиз и клеточное деление

(гликогена и белков). Активация $Na^+/H^+$-обменника далее приводит к клеточному алкалозу. Поскольку оптимальный pH главных ферментов гликолиза находится в щелочной области, инсулин стимулирует гликолиз за счет вызываемого им алкалоза. Натрий, проникающий в клетку через $Na^+/H^+$-обменник и $Na^+,K^+,2Cl^-$-котранспортер, выкачивается из клетки с помощью **$Na^+/K^+$-АТФазы** в обмен на $K^+$.

Следствием активации $Na^+,K^+,2Cl^-$-котранспортера и $Na^+/K^+$-АТФазы является поступление в клетку $K^+$. Связывание фосфата с глюкозой, поступающей в клетку, также приводит к потреблению фосфата. Наконец, инсулин стимулирует попадание в клетку $Mg^{2+}$. Наряду с этим повышается всасывание $Na^+$ в почках через стимуляцию эпителиального натриевого канала.

**Действие на силу сердечных сокращений и клеточное деление.** Инсулин повышает мощность сердца. Он стимулирует деление клеток и участвует в ростовых процессах.

**Инсулин и старение.** Активация фосфатидилинозитол-(PI) 3-киназного пути с помощью инсулина, по-видимому, играет важную роль при старении. Торможение этого действия увеличивает продолжительность жизни у многих видов животных, возможно, и у человека.

### *Сахарный диабет*

**!** Абсолютный или относительный недостаток инсулина приводит к сахарному диабету.

**Абсолютный недостаток инсулина.** B-клетки поджелудочной железы могут быть разрушены при аутоиммунном заболевании, в ходе которого образуются антитела к элементам B-клеток и островки Лангерганса становятся мишенью для собственной иммунной системы (см. 21.4). В результате секреция инсулина снижается или полностью прекращается. При абсолютном недостатке инсулина пациент вынужден постоянно принимать инсулин (инсулинозависимый сахарный диабет, или **сахарный диабет 1-го типа**).

### 21.4. *Диабет после инфекций*

Нередко сахарный диабет 1-го типа возникает после вирусной инфекции. Раньше предполагали, что сходство вирусных белков с антигенами B-клеток поджелудочной железы приводит к тому, что лимфоциты, направленные против возбудителей болезни, разрушают только B-клетки. Вирусная инфекция, однако, вызывает аутоиммунную реакцию путем активации toll-подобных рецепторов вирусными белками (разд. 24.1). Следствием является образование интерферона α, который стимулирует выделение молекул MHC I в B-клетках поджелудочной железы (разд. 24.1). Только при экспрессии MHC I B-клетки уязвимы для действия иммунной системы. Если образуются T-лимфоциты к антигенам B-клеток и воспаление в островках Лангерганса индуцирует экспрессию молекул MHC I, то развивается аутоиммунное заболевание, разрушающее B-клетки и вызывающие сахарный диабет.

**Относительный недостаток инсулина** встречается гораздо чаще, чем абсолютный. При этом концентрация инсулина в крови часто повышена, однако органы менее чувствительны к гормону. Причинами может служить **снижение плотности рецепторов** из-за постоянно увеличенной концентрации инсулина или из-за генетических дефектов рецепторов или участников внутриклеточных сигнальных каскадов. Пациенты с относительным недостатком инсулина часто страдают от **ожирения**, которое снижает периферическую чувствительность к инсулину. Развитию ожирения способствует множество вариантов генов. Кроме того, на развитие ожирения влияет доступность и качество пищи, физическая активность, настроение и т. д. Для лечения сахарного диабета, вызванного относительным недостатком инсулина (инсулиннезависимый сахарный диабет, или сахарный диабет 2-го типа), применяют диету, пероральные антидиабетические препараты и физические упражнения. На более поздней стадии диабета 2-го типа секреция инсулина может снижаться из-за повреждения B-клеток, в этом случае становится необходимым его терапевтическое введение.

Относительный недостаток инсулина может возникать при повышенной секреции гормонов, вызывающих увеличение концентрации глюкозы в плазме крови (рис. 21.4). К их числу относятся соматотропин, тиреоидные гормоны, глюкагон, глюкокортикоиды (стероидный диабет) и катехоламины.

## *Последствия сахарного диабета*

**!** Сахарный диабет — глубокое нарушение метаболизма углеводов, белков и жиров. Основной причиной негативных последствий является гипергликемия.

**Острый эффект абсолютного недостатка инсулина.** Абсолютный недостаток инсулина приводит к расщеплению жиров и белков, повышению концентрации глюкозы в плазме, аминокислот и жирных кислот в крови. Накопление жирных кислот и кетоновых тел (ацетоуксусная кислота и β-гидроксибутират) приводит к метаболическому ацидозу. Респираторная компенсация метаболического ацидоза вызывает сильно учащенное дыхание (дыхание Куссмауля). Замедленный распад липопротеинов приводит к гиперлипопротеинемии.

Чем больше концентрация глюкозы в плазме крови, тем больше глюкозы фильтруется в почечных клубочках. Если отфильтрованное количество глюкозы превышает максимальную транспортную способность почечных канальцев (превышение почечного порога; разд. 29.10), то происходит ее выделение почками (глюкозурия). Содержащая глюкозу, сладкая моча дала название заболеванию — сахарный диабет.

Не прошедшая реабсорбцию глюкоза препятствует обратному всасыванию воды и электролитов (**осмотический диурез**; разд. 29.6) и приводит к росту их содержания в моче. Жажда и необходимость выделять большое количество воды могут быть первыми признаками сахарного диабета. У пациентов часто наблюдается обезвоживание.

Концентрация $K^+$ и фосфата в клетках в отсутствие инсулина снижается. Тем не менее их содержание в плазме крови обычно не увеличивается, так как $K^+$ и фосфат интенсивно выводятся почками.

Нарушение энергетического, водного и электролитного обменов при некомпенсированном сахарном диабете может сильно ухудшать функционирование нервной системы, приводя к потере сознания (**диабетическая кома**).

**Острые эффекты относительного недостатка инсулина.** Последствия сахарного диабета при относительном недостатке инсулина немного другие: так как для влияния на метаболизм липидов и белков требуются более низкие концентрации гормона, чем для эффектов на углеводный обмен, в случае относительного недостатка инсулина преобладает гипергликемия, тогда как, например, ацидоз встречается реже.

**Поздние осложнения при сахарном диабете.** При хроническом абсолютном или относительном недостатке инсулина гиперлипидемия и гипергликемия вызывают ряд других нарушений.

Глюкоза связывает белки и изменяет их свойства. В результате возникают конечные продукты гликирования (*advanced glycation end products*, AGE). Среди прочих гликозилируется и гемоглобин. Продукт гликозилирования HbA1c служит диагностически значимым маркером ранней гипергликемии, поскольку даже после нормализации концентрации глюкозы в плазме его уровень остается повышенным. Только после разрушения содержащих HbA1c эритроцитов (продолжительность жизни примерно 100 дней, при сахарном диабете немного меньше; разд. 23.3) гликозилированный гемоглобин исчезает.

Конечные продукты гликирования могут вызывать образование соединительной ткани. За счет гликозилирования и образования соединительной ткани стенки сосудов утолщаются, тогда как функциональные ткани вытесняются. Повреждение сосудов приводит к сердечным приступам, периферическим нарушениям кровоснабжения и отмиранию сетчатки глаза. Особенно страдают почки (диабетическая нефропатия). Повреждение почек вызывает развитие гипертонии, которая приводит к дальнейшим нарушениям сосудов.

Избыток глюкозы служит причиной образования сорбитола, который задерживает воду и способствует ее накоплению в хрусталике глаза. Хрусталик при этом становится мутным (катаракта). Чтобы избежать отека, клетки выделяют инозитол, но его затем не хватает для синтеза фосфолипидов мембраны. В результате происходит повреждение нервов (диабетическая нейропатия).

### *Гиперинсулинизм*

**!** Избыток инсулина часто является вследствием неадекватного ятрогенного введения инсулина или пероральных антидиабетических средств; важнейшие последствия — гипогликемия и гипокалиемия.

**Гиперинсулинемия.** Избыток инсулина иногда возникает при наличии опухоли, клетки которой секретируют инсулин, или неадекватной стимуляции его продукции. При высокой концентрации аминокислот в крови (например, из-за нарушенной их деградации при печеночной недостаточности) секреция инсулина, обусловливающая концентрацию глюкозы в плазме крови, может становиться несоразмерно высокой. Однако чаще всего ятрогенный избыток инсулина наблюдается, если при лечении сахарного диабета вводят слишком много гормона или пероральных антидиабетических средств. При лечении сахарного диабета необходимо учитывать, что потребность в инсулине снижается при физической активности и определенная в больнице доза будет слишком высока для применения после выписки пациента.

**Последствия гиперинсулинемии.** Важнейшее следствие избытка инсулина — острая гипогликемия (см. 21.5). Даже доза инсулина, подобранная для коррекции диабетической гипергликемии, может вызвать негативные эффекты. Под влиянием инсулина клетки, утратившие $K^+$ и фосфат во время его недостатка (см. выше), потребляют $K^+$ и фосфат. Интенсивный захват $K^+$ иногда приводит к тяжелой гипогликемии. В результате происходит нарушение возбудимости, которое особо опасно для сердца (разд. 30.6).

### 21.5. *Гипогликемия*

**Причины.** Гипогликемия (концентрация глюкозы в плазме составляет менее 3 ммоль/л) возникает из-за недостаточного питания (например, при алкоголизме) или из-за ограниченного всасывания ее в кишечнике. Гипогликемия возникает также при (относительном) избытке инсулина, например при неадекватном лечении сахарного диабета, при развитии выделяющих инсулин опухолей, у детей, рожденных от матерей, страдающих диабетом, или при стимуляции выработки инсулина посредством аминокислот (например, при печеночной недостаточности). После приема пищи (постпрандиально) слишком быстрое повышение концентрации глюкозы и аминокислот в плазме может привести к неадекватно возросшему синтезу инсулина (особенно после резекции желудка, так называемый демпинг-синдром или поздний демпинг). Крайне редко гипогликемию может вызывать выработка активных антител к рецепторам инсулина. При печеночной и почечной недостаточности, как и при некоторых генетических дефектах ферментов (в т. ч. галактоземии, наследственной непереносимости глюкозы), образование глюкозы ограниченно, что способствует развитию гипогликемии. Повышенная потребность в глюкозе наблюдается при тяжелой физической работе, опухолях, тяжелых инфекциях и температуре. Снижение секреции гормонов, способствующих развитию гипергликемии (глюкокортикоидов, адреналина, соматотропина, глюкагона), тоже приводит к гипогликемии.

**Последствия.** Гипогликемия прежде всего нарушает нервную систему (нейрогликопения), функционирование которой зависит от постоянного поступления глюкозы. В результате развиваются чувство голода, нервозность, тремор, ухудшение умственных способностей, потеря сознания и необратимое повреждение мозга, ведущее к его смерти. Активация симпатической нервной системы приводит к потоотделению, тахикардии и повышению АД.

Похожие нарушения могут встречаться при потреблении пищи после голодания (реалиментация). При длительном воздержании от приема пищи

(постголод, нарушение пищеварения) недостаточная секреция инсулина приводит к дефициту содержания $K^+$ и фосфатов, как при сахарном диабете. Реалиментация стимулирует выработку инсулина у пациентов, в ряде случаев вызывая опасную для жизни гиперкалиемию и гиперфосфатемию. Реалиментации нередко подвержены пациенты, страдающие от алкоголизма. Алкоголь не стимулирует секрецию инсулина и при питании исключительно алкоголем возникает недостаток инсулина, как при голодании.

### *Глюкагон*

**!** Основной задачей глюкагона является обеспечение энергетических субстратов при гипогликемии или повышенных затратах энергии.

**Секреция.** Глюкагон — это пептид (29 аминокислот), образующийся в А-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы и в клетках тонкого кишечника из белка-предшественника (препроглюкагона). От энтерального проглюкагона также отщепляется глюкагоноподобный пептид GLP1. Секреция глюкагона стимулируется развитием гипогликемии, повышением концентрации аминокислот и снижением концентрации свободных жирных кислот. Кроме того, выделению глюкагона способствуют ацетилхолин, адреналин (β-рецепторы) и гастроинтестинальные гормоны. Секрецию ингибируют γ-аминомасляная кислота и соматостатин (разд. 21.2).

**Действие.** Действие глюкагона сначала направлено на мобилизацию субстратов энергии. Глюкагон стимулирует гликогенолиз, липолиз, образование кетоновых тел из жирных кислот, распад белков и глюконеогенез из аминокислот. Инсулин и глюкагон, таким образом, действуют антагонистически. При введении аминокислот секреция обоих гормонов препятствует изменению концентрации глюкозы в плазме и свободных жирных кислот в крови. Другие эффекты глюкагона включают увеличение сердечного выброса (в очень высокой концентрации), а также рост скорости клубочковой фильтрации в почках.

**Недостаток глюкагона.** Возникает при повреждении поджелудочной железы. Однако в этом случае более серьезные последствия вызывает одновременно развивающийся дефицит инсулина.

Изолированный дефицит глюкагона не приводит к серьезным нарушениям, так как он может компенсироваться секрецией гормонов-агонистов (в том числе адреналином) и снижением выделения инсулина.

**Избыток глюкагона.** Избыток из-за опухоли А-клеток встречается редко. Он требует повышенной секреции инсулина и может привести к его относительному недостатку.

**Коротко**

**Инсулин**

Инсулин — пептид, который вырабатывается в В-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на повышение концентрации глюкозы, нескольких аминокислот и ацетоуксусной кислоты в крови. Секреция инсулина усиливается под действием ацетилхолина и некоторых гастроинтестинальных гормонов (включая глюкагоноподобный пептид GLP), а подавляется соматотропином и глюкагоном через активацию симпатической нервной системы. Глюкоза стимулирует секрецию за счет $K_{атф}$-каналов.

**Эффекты инсулина:**

- стимуляция потребления клетками глюкозы, аминокислот и жирных кислот, $K^+$, фосфатов и $Mg^{2+}$ (прежде всего в мышечных и жировых клетках);
- стимуляция распада триглицеридов в хиломикронах и ЛПОНП, а также накопления триглицеридов в жировой ткани;
- ингибирование липолиза, гликогенолиза, протеолиза и глюконеогенеза, а также стимуляция гликолиза;
- повышение реабсорбции $Na^+$ почками и увеличение сердечного выброса, а также стимуляция пролиферации и роста клеток.

Сахарный диабет является следствием абсолютного (1-го типа) или относительного (2-го типа) недостатка инсулина. При заболевании происходит расщепление гликогена, жиров и белков, что приводит к повышению концентрации глюкозы, аминокислот и жирных кислот в крови. В результате ацидоза развивается дыхание Куссмауля, избыточное выведение воды и электролитов приводит к обезвоживанию. В ряде случаев наступает диабетическая кома. Гиперинсулинемия приводит к гипогликемии, при введении инсулина и реалиментации развиваются гипокалиемия и гипофосфатемия.

**Глюкагон**

Глюкагон секретируется в А-клетках поджелудочной железы и в кишечнике при гипогликемии, повышении концентрации аминокислот и снижении концентрации свободных жирных кислот. Он вызывает гликогенолиз, липолиз, образование кетоновых тел из жирных кислот, разрушение белков и глюконеогенез из аминокислот. Недостаток глюкагона способствует возникновению гипогликемии, избыток глюкагона ведет к развитию сахарного диабета.

## 21.5. Гормоны коры надпочечников

### *Секреция глюкокортикоидов*

**!** Глюкокортикоиды образуются в коре надпочечников. Их секреция регулируется гипоталамусом. Сильнейшими стимулами для секреции глюкокортикоидов являются стрессовые ситуации, т. е. сильный психический (ярость, страх) или физический (например, потеря крови) стресс.

**Синтез.** Глюкокортикоиды образуются в пучковой зоне коры надпочечников, важнейшим их представителем является кортизол. Неактивный кортизол превращается в активный в печени и жировой ткани под действием фермента гидрогеназы 11β-гидроксистероидов (1-го типа). В почках реакция идет в другом направлении, поэтому печеночная 11β-гидроксистероидгидрогеназа (2-го типа) инактивирует кортизол. На **рис. 21.11** представлены этапы синтеза гормонов коры надпочечников и необходимые для них ферменты. Наряду с глюкокортикоидами в коре надпочечников синтезируются минералкортикоиды (клубочковая зона) и половые гормоны (сетчатая зона; разд. 22.1).

**Секреция гормонов гипоталамусом.** Синтез и секреция глюкокортикоидов находится под контролем гипоталамуса и гипофиза (рис. 21.2). В гипоталамусе образуется пептид (44 аминокислоты) кортиколиберин (адренокортикотропный рилизинг-гормон, АКТГ-РГ), который стимулирует секрецию кортикотропина (адренокортикотропного гормона, АКТГ) — пептида из 39 аминокислот, из так называемых ПОМК-клеток (от названия проопиомеланокортина).

■■■ ПОМК-клетки сначала синтезируют высокомолекулярный белок, из которого под влиянием МСГ высвобождается не только АКТГ, но и γ-меланотропин (γ-МСГ) и β-липотропин. Кроме того, АКТГ содержит последовательность α-меланотропина (α-АКТГ-РГ), который образуется из АКТГ при отщеплении последних 13 аминокислот с N-конца. γ-Меланотропин усиливает пигментацию кожи.

Секреция АКТГ-РГ и АКТГ происходит пульсаторно с частотой примерно 4 раза в час. АКТГ стимулирует рост коры надпочечников и синтез глюкокортикоидов, надпочечниковых андрогенов, и в меньшей степени минералокортикоидов. АКТГ стимулирует выделение многих ферментов синтеза стероидных гормонов, что отчасти ускоряет первый этап — мобилизацию холестерина.

**Регуляция секреции АКТГ.** В плазме крови секреция АКТГ-РГ и АКТГ ингибируется кортизолом. Эта отрицательная обратная связь необходима для регуляции концентрации кортизола в плазме. Синтез АКТГ напрямую или через АКТГ-РГ стимулирует вазопрессин (АДГ), норадреналин (через α-рецепторы), ангиотензин II, атриальный натрийуретический пептид (АНП), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), интерлейкины, гиста-

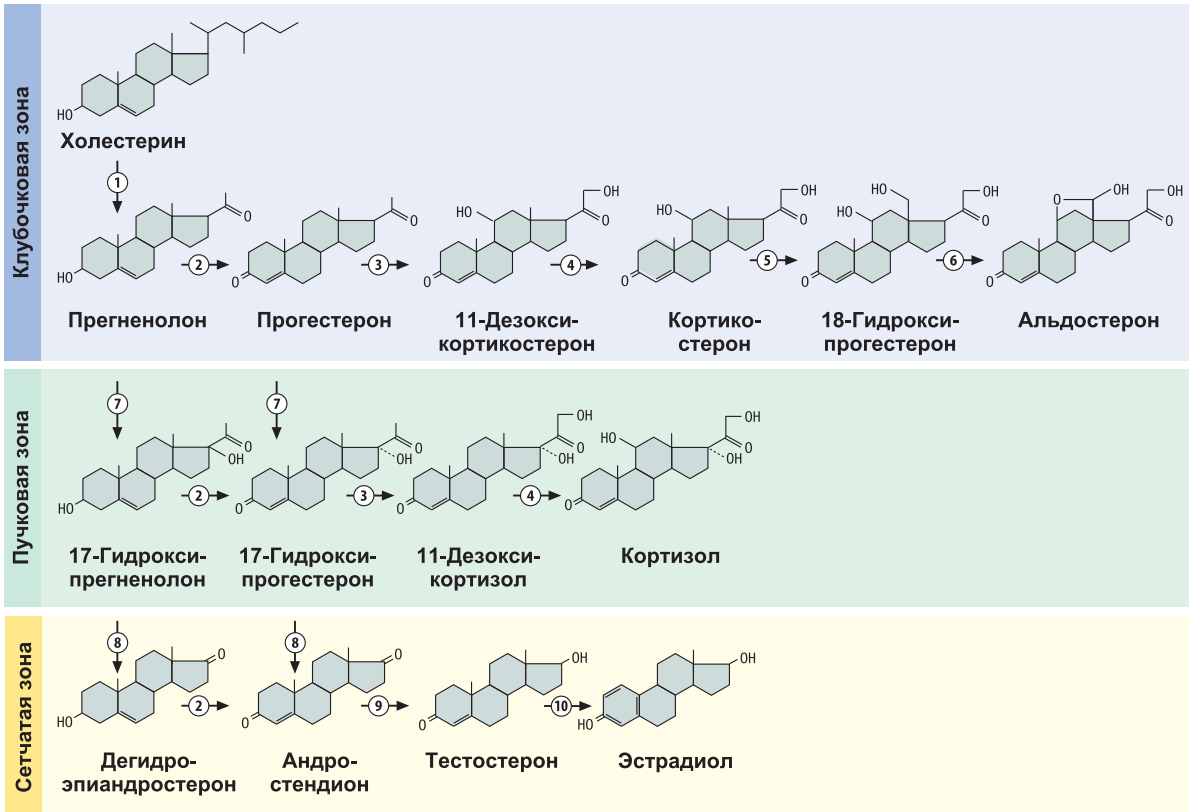



**Рис. 21.11. Синтез гормонов, секретируемых корой надпочечников.** В клубочковой зоне образуются минералокортикоиды, в пучковой зоне — глюкокортикоиды, в сетчатой — предшественники половых гормонов, которые на периферии превращаются в половые гормоны. Обычно кора надпочечников синтезирует только следовые качества эстрадиола и тестостерона. Участвующие ферменты: (1) 20,22-десмолаза; (2) 3β-дегидрогеназа; (3) 21β-гидроксилаза; (4) 11β-гидроксилаза; (5) 18-гидроксилаза; (6) 18-метилоксилаза; (7) 17α-гидоксилаза; (8) 17,20-лиаза; (9) 17-редуктаза; (10) ароматаза

мин, серотонин и холецистокинин, а ингибируют эндорфины.

Секреция гормонов имеет выраженный суточный ритм. Уровень кортизола достигает своего максимума ранним утром (6 ч утра) и непрерывно снижается в течение дня. Наиболее сильным стимулом для выработки гормонов АКТГ-РГ, АКТГ и кортизола является стресс. Секреция кортизола увеличивается при тяжелой физической (например, инфекция) или психической (например, страх) нагрузке, при боли, гипотонии и гипогликемии.

**Действие АКТГ-РГ и АКТГ.** Эффекты АКТГ-РГ не ограничиваются только гипофизом, а действие АКТГ — только корой надпочечников. Наряду с влиянием на ПОМК-клетки, АКТГ-РГ активирует симпатическую систему, уменьшает потребление пищи и жидкости и оказывает локальный противовоспалительный эффект. Нефизиологические высокие концентрации АКТГ стимулируют липолиз и секрецию инсулина, действие которого приводит к ингибированию липолиза (см. выше). АКТГ действует на иммунную систему (преимущественно подавляет).

### *Действие глюкокортикоидов*

> **!** Глюкокортикоиды необходимы в первую очередь для мобилизации резервов в стрессовых ситуациях.

**Влияние кортизола на обмен веществ.** Метаболическое действие кортизола нацелено на подготовку энергетических субстратов (**рис. 21.12**). В результате стимуляции липолиза высвобождаются жирные кислоты, которые используются печенью для продукции кетоновых тел (ацетоуксусной кислоты и β-гидроксибутирата) и для образования ЛПОНП. Поглощение глюкозы жировыми клетками и липогенез подавляются кортизолом. Захват глюкозы из крови и ее потребление мышцами ограничиваются. При распаде белков на периферии (соединительная ткань, мышцы и костное вещество) образуются аминокислоты. Аминокислоты, попавшие в печень, используются для синтеза белков в плазме крови и глюконеогенеза (рис. 21.12).

Глюкокортикоиды стимулируют всасывание глюкозы в кишечнике (через транспортер глюкозы SGLT1). Интенсивное всасывание глюкозы в кишечнике, повышенный синтез в печени и снижение ее потребления на периферии способствуют повышению концентрации глюкозы в плазме. В результате происходит усиление секреции инсулина, который стимулирует захват глюкозы жировыми клетками с последующим образованием жира.

**Действие на кровь, иммунную систему и заживление ран.** Глюкокортикоиды повышают свертываемость крови. Они стимулируют образование нейтрофилов. Одновременно глюкокортикоиды ингибируют образование эозинофилов, базофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов, а также синтез и секрецию воспалительных медиаторов, например простагландинов, интерлейкинов, лимфокинов, гистамина и серотонина. Кроме того, они тормозят высвобождение лизосомных ферментов. Таким образом, глюкокортикостероиды подавляют иммунную систему (рис. 21.12), тормозят деление клеток и их рост, ингибируют синтез коллагена и в итоге нарушают процессы восстановления при повреждениях или воспалении.

Эти эффекты глюкокортикоидов отчасти опосредованы усилением экспрессии липокортина (аннексина 1), который ингибирует фосфолипазу A2 (разд. 2.6). Поскольку глюкокортикоиды подавляют иммунную систему, их вводят при состояниях, вызванных гиперактивностью иммунной системы,

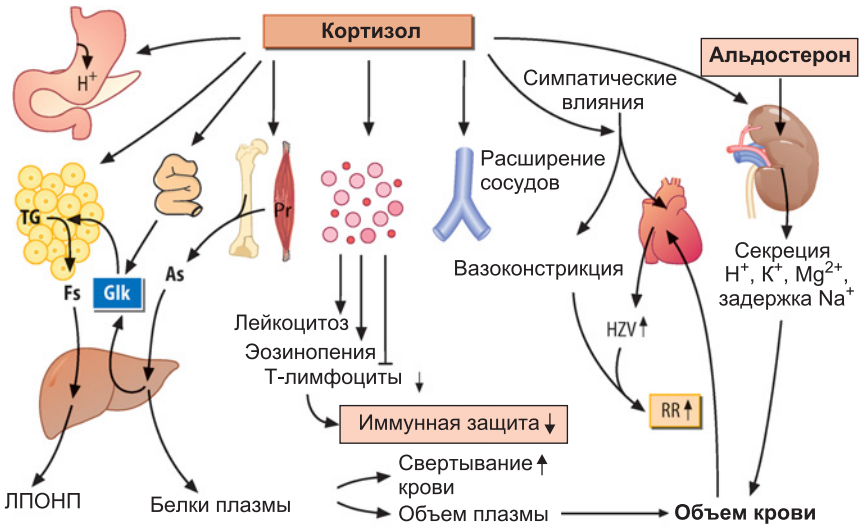



**Рис. 21.12. Эффекты гормонов коры надпочечников.** Glk — глюкоза; As — аминокислоты; Fs — жирные кислоты; Pr — протеины; TG — триглицериды; RR — артериальное давление; HZV — минутный объем сердца

таких как аутоиммунные заболевания или отторжение трансплантированных органов.

**Действие на минеральный обмен и кости.** Глюкокортикоиды уменьшают экспрессию рецептора кальцитриола, который стимулирует всасывание необходимых для минерализации костей $Ca^{2+}$ и фосфата в кишечнике (разд. 31.2). При этом глюкокортикоиды снижают всасывание фосфата кальция в кишечнике. Они также ингибируют деятельность остеобластов и стимулируют деятельность остеокластов. Под влиянием глюкокортикоидов преобладает резорбция костей.

**Действие на желудок.** Глюкокортикоиды стимулируют секрецию соляной кислоты в желудке (рис. 21.12). Одновременно они тормозят образование слизи и синтез сосудорасширяющих простагландинов (см. выше). Под влиянием глюкокортикоидов слизистая оболочка желудка оказывается защищеной от агрессивного действия выделяемой соляной кислоты.

**Действие на кровообращение.** Глюкокортикоиды сенсибилизируют к катехоламинам сердце и сосуды (рис. 21.12). С одной стороны, они увеличивают силу сердечных сокращений, а с другой стороны — периферическое сопротивление сосудов, в результате чего повышается АД.

**Действие на легкие.** У плода глюкокортикоиды стимулируют развитие легких и своевременное образование сурфактанта.

**Эффекты минералокортикоидов.** Глюкокортикоиды активируют рецепторы минералокортикоидов и оказывают соответствующие эффекты, т. е. способствуют задержке натрия и экскреции калия почками. В то же время они тормозят секрецию вазопрессина (АДГ). Вызванная ими гиперволемия способствует повышению АД, которое усиливается из-за увеличенной чувствительности сердца и сосудов к катехоламинам (см. выше). Однако в клетках-мишенях минералокортикоидов глюкокортикоиды быстро инактивируются 11β-гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа, превращаясь в кортизон. Хотя концентрация в плазме основного глюкокортикоида кортизола в свободной форме в 100 раз выше, чем концентрация основного минералокортикоида альдостерона, минералокортикоидный эффект кортизола обычно намного меньше выражен. Глюкокортикостероиды повышают секрецию атриального натрийуретического пептида и скорость клубочковой фильтрации в почках.

### *Избыток глюкокортикоидов*

! Причинами избытка глюкокортикоидов служат повышенная автономная или АКТГ-индуцированная секреция, ятрогенное введение гормона; последствия могут долгое время оставаться опасными для жизни.

**Причины.** Избыток глюкокортикоидов может быть следствием повышенной секреции АКТГ гипофизом (болезнь Кушинга) или дедифференцированной опухолью (например, мелкоклеточной бронхиальной карциномой). В то же время выработка глюкокортикоидов может быть повышена и без усиления секреции АКТГ при опухоли надпочечников (первичный гиперкортицизм, болезнь Кушинга). При этом секреция АКТГ снижена из-за отрицательной обратной связи.

Часто избыток глюкокортикоидов (например, кортизона) является следствием терапевтического лечения, проводимого врачом (ятрогенное введение). Глюкокортикоиды, как правило, вводят для подавления иммунной системы (см. выше), но при этом нельзя не учитывать другие эффекты гормона. Часто бывает трудно оценить соотношение пользы и вреда при продолжительном лечении глюкокортикоидами.

**Действие.** Избыток глюкокортикоидов приводит к интенсивному расщеплению жиров и белков (прежде всего в мышцах, соединительной ткани, основном веществе кости) на периферии (преимущественно в конечностях). Гликолиз подавляется, глюконеогенез стимулируется. Возникающая гипергликемия обусловливает выделение инсулина, липогенное действие которого преобладает над липолитическим эффектом глюкокортикоидов в туловище, но не в конечностях. Поскольку липолитический эффект глюкокортикоидов особенно выражен на периферии, одновременная секреция стимулирующих липолиз глюкокортикоидов и тормозящего липолиз инсулина приводит к перераспределению жировой ткани и образованию отложений в области туловища и шеи (лунообразное лицо, центрипетальное ожирение, бычья шея; **рис. 21.13**). Глюкокортикоиды являются антагонистами инсулина, что вместе с их ингибирующим действием на секрецию инсулина может вызвать сахарный диабет (стероидный диабет). Повышение свободных жирных кислот способствует образованию ЛПОНП в печени.

Эффекты глюкокортикоидов на кровообращение приводят к повышению АД, на желудок — к повреждениям слизистой оболочки (язва желудка). В крови увеличивается концентрация нейтрофилов, однако активность иммунной системы подавлена из-за снижения количества ингибирования или лимфоцитов и нарушения синтеза воспалительных медиаторов.

Из-за подавления пролиферации клеток и синтеза коллагена осложнено заживление ран. Недостаток коллагеновых волокон ослабляет прочность соединительной ткани и в коже образуются стрии, или растяжки. У детей нарушен рост костей, у взрослых разрушение костей может привести к остеопорозу.

Повышенный минералокортикоидный эффект способствует развитию гипертонии, снижению кон-

центрации $K^+$ в плазме и развитию метаболического алкалоза.

Эффекты избытка кортизола иногда возникают без повышения его концентрации в плазме. В этом случае наблюдается метаболический синдром (см. 21.6).

### 21.6. *Метаболический синдром*

Метаболический синдром — это совокупность различных симптомов:

- гипертонии;
- повышенного свертывания крови с облитерирующим заболеванием артерий (например, инфаркт миокарда);
- избыточного веса;
- гипергликемии;
- инсулинорезистерности с последующим развитием сахарного диабета.

Эти нарушения могут быть объяснены усилением эффектов глюкокортикоидов, однако при метаболическом синдроме их концентрация в плазме крови не увеличивается. Это можно объяснить повышением продукции кортизона в периферических тканях, увеличением активности рецепторов глюкокортикоидов или глюкокортикоидзависимых генов. Одним из таких генов является киназа SGK1 (*serum and glucocorticoid-related kinase* 1), которая путем стимуляции эпителиальных натриевых каналов в почке приводит к задержке $Na^+$ и гипертонии. Кроме того, она усиливает всасывание глюкозы в кишечнике, что вызывает увеличение концентрации глюкозы в плазме, секрецию инсулина, стимулируемый инсулином рост жировых отложений и в конечном итоге ожирение. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета.





**Рис. 21.13. Пациентка с болезнью Кушинга.** Характерно ожирение в области живота, бычья шея и стрии (растяжки)

## *Дефицит глюкокортикоидов*

**!** Дефицит глюкокортикоидов является следствием недостатка влияния АКГТ или первичного нарушения продукции кортизола в коре надпочечников. Абсолютный недостаток глюкокортикоидов может привести к несовместимым с жизнью последствиям.

**Причины дефицита глюкокортикоидов.** Дефицит глюкокортикоидов может возникать из-за снижения секреции АКТГ или нарушения синтеза глюкокортикоидов в коре надпочечников. Синтез АКТГ может снижаться при удалении кортизол- или АКТГ-продуцирующих опухолей или после резкой отмены глюкокортикоидной терапии.

При опухоли, клетки которой выделяют кортизол или АКТГ, или лечении глюкокортикоидами секреция АКТГ-РГ и АКТГ подавляется по механизму отрицательной обратной связи и ПОМК-клетки атрофируются. Внезапное снижение концентрации кортизола в плазме не может привести к соответствующей секреции АКТГ.

При первичном нарушении коры надпочечников (например, при недостаточности надпочечников) секреция АКТГ увеличивается из-за отсутствия обратной связи.

Если синтез глюкокортикоидов ограничен генетическим дефектом фермента, то усиленная секреция АКТГ приводит к гипертрофии коры надпочечников и к повышенному образованию предшественников кортизола. Предшественники и особенно субстрат дефектного фермента накапливаются. Таким образом, в зависимости от дефекта фермента могут усиливаться или ослабляться эффекты активных минералокортикоидов или андрогенов (андрогенитальный синдром, см. 21.7).

### 21.7. *Адреногенитальный синдром*

Некоторые дефекты ферментов синтеза гормонов коры надпочечников нарушают образование кортизола. Снижение концентрации кортизола стимулирует секрецию АКТГ, который усиливает синтез предшественников гормонов и их метаболитов.

При дефекте 21β-гидроксилазы происходит снижение уровня минералокортикоидов вместе с повышением уровня андрогенов, так как в случае дефекта гидроксилазы образование андрогенов преобладает над образованием минералокортикоидов (11-дезоксикортикостерон). Поскольку повышенное образование АКТГ, несмотря на ограниченную активность ферментов, как правило, приводит к достаточному уровню синтеза кортизола, то на первый план выходит не недостаток глюкокортикоидов, а усиление продукции андрогенов и повышенное (дефект 11β-гидроксилазы) или пониженное (дефект 21β-гидроксилазы) образование минералокортикоидов. Усиление синтеза андрогенов индуцирует развитие ложных половых органов у девочек (вирилизация) и преждевременное половое созревание (*pubertas praecox*) у мальчиков, при котором происходит изменение голоса, мужской тип оволошения тела, рост полового члена и повышение полового влечения. Избыток минералокортикоидов прежде всего приводит к повышению АД (гипертонии), а их недостаток ведет к гипотонии.

**Действие.** Дефицит глюкокортикоидов приводит к гипогликемии из-за усиления захвата глюкозы мышцами, что активирует антагонистические регуляторные механизмы (например, через адреналин). Это косвенно вызывает усиление гликогенолиза, липолиза и расщепление белков, **мышечную атрофию** и **потерю веса**. Недостаток эффектов глюкокортикоидов на кровообращение приводит к опасному для жизни снижению АД, что усиливается из-за потери натрия и воды за счет уменьшения их минералокортикоидного действия. В крови уменьшается число нейтрофилов, а число лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов увеличивается. Секреция соляной кислоты в желудке нарушается. При первичном недостатке гормонов коры надпочечников из-за повышенной стимуляции ПОМК-клеток через АКТГ-РГ повышается секреция АКТГ и меланоцитстимулирующего гормона, действие последнего приводит к избыточной пигментации кожи (болезнь Аддисона).

## *Минералокортикоиды*

**!** Минералокортикоид альдостерон в первую очередь необходим для задержки натрия в организме при снижении объема крови.

**Синтез и инактивация.** Альдостерон — стероид, синтезирующий в клубочковой зоне (рис. 21.11). Наряду с альдостероном 18-гидроксикортикостерон, кортикостерон и 11-деоксикортикостерон оказывают минералокортикоидные эффекты. Основной глюкокортикоид, гормон коры надпочечников кортизол (см. выше), также связывается с цитозольными рецепторами минералокортикоидов. Однако обычно он инактивируется в клетках-мишенях минералокортикостероидов посредством 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (см. выше).

**Регуляция синтеза альдостерона.** Секреция альдостерона стимулируется при недостаточном объеме крови. При этом центральное венозное давление и наполнение сердца снижаются. Снижение наполнения сердца угрожает резким падением ударного и минутного объема, а также АД. В ре-

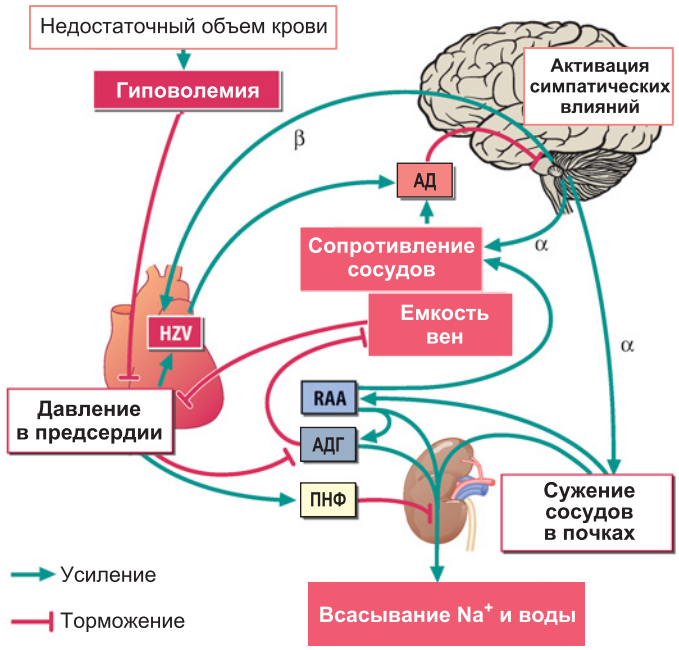



**Рис. 21.14. Регуляция солевого обмена при недостатке межклеточной жидкости.** Недостаток объема внеклеточной жидкости приводит к гиповолемии. Пониженное наполнение предсердий стимулирует секрецию вазопрессина (АДГ) и тормозит секрецию атриального натрийуретического пептида (АНП). Пониженное давление в предсердиях способствует дальнейшему снижению диастолического наполнения камер сердца и вместе с этим минутного объема сердца (HZV). Активация симпатической нервной системы, которая сужает периферические сосуды (через α-рецепторы) и стимулирует сердце (через β-рецепторы). Сужение сосудов в почках понижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. В результате стимулируется секреция ренина, который, в свою очередь, стимулирует секрецию альдостерона и вазопрессина (АДГ) путем образования ангиотензина (РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система). Действие вазопрессина (АДГ), альдостерона и недостаток эффектов атриального натрийуретического пептида (АНП) стимулирует реабсорбцию натриевых солей и воды в почках

зультате происходит активация симпатической системы, которая ограничивает почечный кровоток (**рис. 21.14**). Активность симпатической системы и снижение ренальной перфузии приводит к выработке ренина в юкстагломерулярном аппарате (разд. 29.9). Ренин отщепляет от синтезируемого в печени белка ангиотензиногена декапептид ангиотензин I. Ангиотензинпревращающий фермент, присутствующий во всех тканях (особенно много в легких), отщепляет две другие аминокислоты, в результате чего образуется ангиотензин II. Последний является сильным вазоконстриктором, он также стимулирует секрецию вазопрессина (АДГ) и альдостерона, кроме того, тормозит дальнейшую секрецию ренина.

Секреция альдостерона дополнительно стимулируется избытком $K^+$ (набуханием клетки) и тормозится при его недостатке.

■■■ Дополнительными стимуляторами секреции альдостерона служат АКТГ, меланинстимулирующий гормон, β-эндорфин, вазопрессин (АДГ), катехоламины и серотонин. Секреция альдостерона ингибируется атриальным натрийуретическим пептидом (АНП), дофамином и соматостатином.

**Действие.** Важнейший эффект альдостерона — повышение обратного всасывания $Na^+$ в дистальном отделе нефрона путем стимуляции синтеза *de novo* и встраивания $Na^+$-каналов в апикальную мембрану, синтеза $Na^+/K^+$-АТФазы, а также ферментов, обеспечивающих получение энергии (**рис. 21.15**). Это приводит не только к увеличению реабсорбции $Na^+$, но и к повышению секреции $K^+$: $K^+$ попадает в клетку через $Na^+/K^+$-АТФазу и выходит из нее через $K^+$-каналы в деполяризованной входящим током $Na^+$ апикальной мембране. Альдостерон также стимулирует экспрессию калиевых каналов.

■■■ Похожие эффекты альдостерон оказывает на другие транспортирующие $Na^+$ эпителии, в том числе на толстую кишку, потовые железы, молочные и слюнные железы. Эффекты на эти виды эпителия также вызывают задержку $Na^+$ в организме. Таким образом, концентрация NaCl снижается при усиленной секреции альдостерона.

В почке наряду со стимуляцией реабсорбции $Na^+$ и секреции $K^+$ альдостерон усиливает реабсорбцию $Mg^{2+}$, секрецию $H^+$ в дистальных извитых канальцах и выделение $NH_4^+$.

Наконец, рецепторы альдостерона обнаруживаются и в неэпителиальных тканях, например в сердце, где он способствует образованию соединительной ткани (фиброз), и в головном мозге, где он вызывает желание съесть что-нибудь соленое и, возможно, стимулирует формирование факторов роста.

### *Нарушение секреции альдостерона*

Гиперальдостеронизм возникает в результате первичного и, гораздо более часто встречающегося, вторичного повышения секреции гормона и в конечном счете приводит к гипертонии, гипокалиемии и алкалозу; при гипоальдостеронизме наблюдается гипотония, гиперкалиемия и ацидоз.

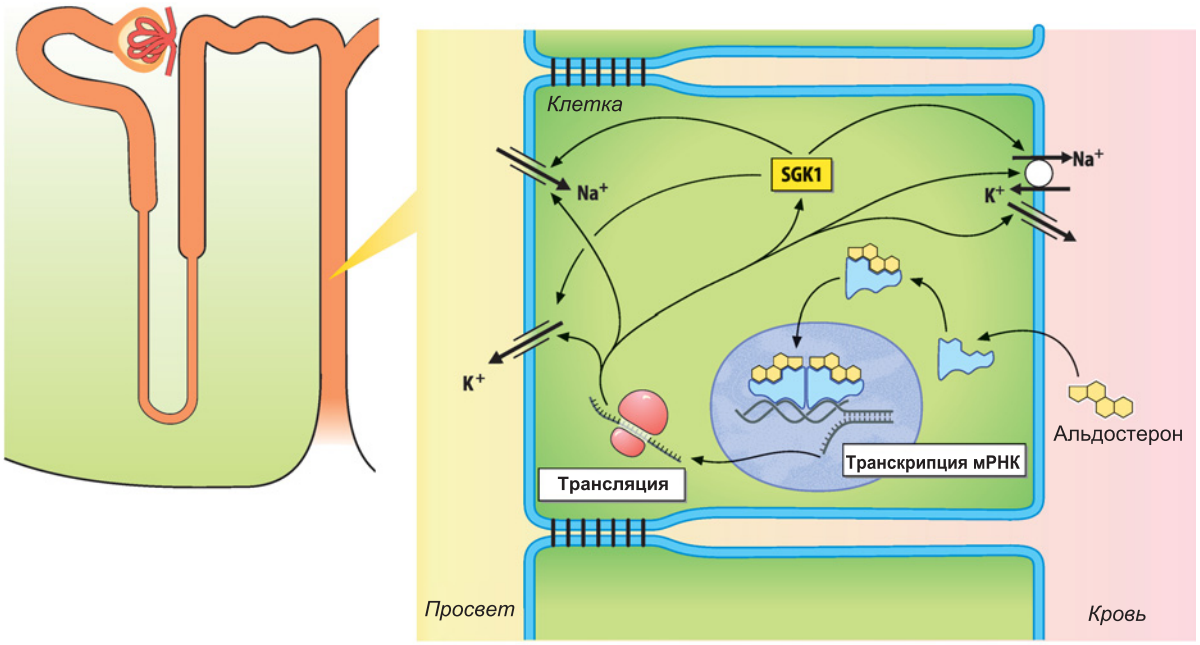



**Рис. 21.15. Действие альдостерона в клетках дистального отдела нефрона.** Альдостерон стимулирует экспрессию $Na^+/K^+$-АТФазы, натриевых и калиевых каналов, а также киназу SGK1, индуцируемую глюкокортикоидами. SGK1 стимулирует встраивание транспортеров в мембрану

**Причины первичного гиперальдостеронизма.** Первичный недостаток минералокортикоидов может возникнуть из-за опухоли, продуцирующей альдостерон (болезнь Конна), или из-за дефектов ферментов в метаболизме кортизола, что приводит к снижению его образования. Отсутствие отрицательной обратной связи от кортизола может повысить секрецию минералокортикоидов за счет увеличения секреции АКТГ. Например, при дефекте 11β-гидроксилазы увеличивается секреция 11-дезоксикортикостерона (рис. 21.11; см. 21.7).

Минералокортикоидное действие кортизола встречается при (намного более редком) генетическом дефекте 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (см. выше). То же самое касается чрезмерного потребления лакрицы, компонент которой, глицеризиновая кислота, ингибирует 11β-гидростероиддегидрогеназу. Отсутствие внутриклеточной деградации позволяет кортизолу связываться с рецепторами минералокортикоидов и активировать их.

**Причины вторичного гиперальдостеронизма, гиперсекреция ренина.** Намного чаще, чем первичный, встречается вторичный гиперальдостеронизм, являющийся следствием повышенной секреции ренина. Последняя увеличивается при снижении почечного кровотока, например при стенозе почечных артерий. Кровоснабжение почек нарушается каждый раз, когда уровень АД может поддерживаться только при сильной активации симпатической нервной системы, как в случае гиповолемии, сердечной недостаточности или периферической вазодилатации (например, при сепсисе).

**Последствия избытка альдостерона.** Избыток минералокортикостероидов (или усиление минералокортикостероидных эффектов) приводит к задержке $Na^+$ и воды и росту экскреции $K^+$ и $H^+$. Задержка соли и воды при первичном гиперальдостеронизме увеличивает объем межклеточной жидкости (гипергидратация; разд. 30.5). Увеличение объема крови в конечном счете приводит к повышению АД (см. 29.3). Из-за высокого давления и повышенного образования соединительных тканей повреждается сердце. При вторичном гиперальдостеронизме — в зависимости от причины — объем крови может быть повышенным, нормальным или пониженным. При первичном и вторичном гиперальдостеронизме есть угроза возникновения гипокалиемии и метаболического алколоза.

**Гипоальдостеронизм.** Недостаток минералокортикоидов может возникать при повреждении коры надпочечников и при некоторых дефектах ферментов синтеза гормонов коры надпочечников, которые приводят к подавлению образования минералокортикоидов. Кроме того, чувствительность дистального отдела нефрона к альдостерону может быть уменьшена из-за очень редкого генетического дефекта рецептора или $Na^+$-канала (псевдогипоальдостеронизм).

Следствием недостатка минералокортикоидов или их действия является дефицит NaCl и, следовательно, сильное снижение объема внеклеточной жидкости (гипогидратация; разд. 30.5). Из-за снижения объема крови АД практически не поддерживается на одном уровне. В дальнейшем может возникнуть гиперкалиемия и метаболический ацидоз.

### Коротко

**Глюкокортикоиды**

Глюкокортикоиды (важнейший представитель — кортизол) образуются под влиянием АКТГ в пучковой зоне коры надпочечников. Секреция этих гормонов наиболее высока в ранние утренние часы и усиливается при стрессе.

Кортизол повышает:
- липолиз, образование ацетацетата и β-гидроксибутирата;
- расщепление белков на периферии (соединительные ткани, мышцы и основное вещество кости);
- синтез белков плазмы;
- глюконеогенез;
- образование нейтрофилов;
- разрушение костей;
- выделение соляной кислоты в желудке;
- силу сокращений сердца, периферическое сопротивление и кровяное давление;
- обратное всасывание ионов $Na^+$ и $Cl^-$ (минералокортикоидный эффект).

Кортизол тормозит:
- захват глюкозы клетками;
- липогенез в жировых клетках;
- образование эозинофилов, базофилов, моноцитов и лимфоцитов;
- секрецию простагландинов, интерлейкинов, лимфокинов, гистамина и серотонина;
- деление и рост клеток;
- синтез коллагена и восстановление тканей после повреждения.

Избыток кортизола (болезнь Кушинга) вызывает липолиз и расщепление белков на периферии, ожирение в области талии и живота, отек лица, бычью шею, гипергликемию, гиперлипопротеинемию, повышение АД, язву желудка, увеличение числа нейтрофилов, повышенную подверженность инфекциям, плохое заживление ран, снижение прочности тканей (в т. ч. появление стрий), низкорослость и остеопороз.

Недостаток кортизола (болезнь Аддисона) вызывает гипогликемию и понижение АД, последующую активацию симпатической нервной системы вместе с глюколизом, липолизом и расщеплением белков, истончение мышц и потерю веса. Число нейтрофилов снижено, число лимфоцитов и эозинофилов повышено. Усиленная секреция меланоцитстимулирующего гормона приводит к заметной бронзовой пигментации кожи.

**Минералокортикоиды**

Минералокортикоиды (альдостерон) образуются в клубочковой зоне коры надпочечников, преимущественно в ответ на ангиотензин II и гиперкалиемию.

Альдостерон стимулирует:
- реабсорбцию $Na^+$;
- секрецию $K^+$, $H^+$ и $Mg^{2+}$ в почках, толстом кишечнике и других эпителиях;
- потребление йода.

Гиперальдостеронизм приводит к гипертонии в результате задержки в организме $Na^+$ и воды, а к гипокалиемии и алкалозу — из-за экскреции $K^+$ и $H^+$. Гипоальдостеронизм приводит к снижению АД за счет экскреции $Na^+$ и воды почкам, к гиперкалиемии и ацидозу — из-за усиления всасывания $K^+$ и $H^+$.

## Литература


Ben-Shlomo A (2010) Pituitary gland predictors of acromegaly-associated mortality. Nat Rev Endocrinol 6 (2): 67–9

Chrousos GP (2009) Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol 5 (7): 374–81

Cooper MS, Stewart PM (2003) Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 348: 727–734

Deswergne B, Michalik L, Wahli W (2006) Transcriptional regulation of metabolism. Physiol Rev 86 (2): 465–514

Donaldson ZR, young LJ (2008) Oxitozin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. Science 322: 900–904

Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG (2009) Familial pituitary tumor syndromes. Nat Rev Endocrinol 5 (8): 453–61

Franklyn JA (2009) Thyroid gland: Antithyroid therapy — best choice of drug and dose. Nat Rev Endocrinol 5 (11): 592–594

Greenspan FS, Gardner DG (2004) Basic and clinical endocrinology, 7th edn. McGraw-Hill, New York

Katznelson L (2009) Pituatary function: Acromegaly: where are we now? Nat Rev Endocrinol 5 (8): 420–422

Kopp P (2002) Perspective: Genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. Endocrinology 143: 2019–2024

Lang (ed) (2009) Enciclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. Springer, Heidelberg, New York

Lang F, Bohmer C, Palmada M, Seebohm G, Strutz-Seebohm N, Vallon V (2006) (Pathp)physiological significance of the serum and glucocorticoid-inducible kinase isoforms. Physiol Rev 86 (4): 1151–1178

Lauberg P (2009) Thyroid function: Thyroid hormones, iodine and the brainan important concern. Nat Rev Endocrinol 5 (9): 475–6

McMillen, IC Robinsen JS (2005) Developemtal origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. Physiol Rev 85 (2): 571–633

Olson LE, Rosenfeld MG (2002) Perspective: genetic and genomic approaches in elucidating mechanisms of pituitary development. Endocrinology 143: 2007–2011

O'Rahilly S (2009) Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Natur 462: 307–14

Prudente S, Morini E, Trischitta V (2009) Insulin signaling regulating genes: effect on T2DM and cardiovascular risk. Nat Rev Endocrinol 5 (12): 682–93

Saltiel AR, Kahn CR (2001) Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism Nature 414: 799–806

Speiser PW (2010) Growth and development: congenital adrenal hyperplasia-glucocorticoids and height. Nat Rev Endocrinol 6 (1): 14–5

Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Obermayer-Pietsch B, Pieber TR (2010) Aldosterone and arterial hypertension. Nat Rev Endocrinal 6 (2): 83–93

# Глава 22

# Размножение

*Фридерика Верни, Штефан Шлатт*

## Введение

Господин Т. С. (38 лет) находится на приеме у андролога из-за неудовлетворенного желания завести ребенка. В течение года он имел с женой половые контакты, по времени цикла совпадающие с максимальной вероятностью зачатия. Но беременность до сих пор не наступила. На приеме пациент сообщает, что в возрасте 8 лет ему проводили операцию по устранению двустороннего крипторхизма (орхидопексию). Его жене Сабине 32 года. У нее регулярный цикл; при ультразвуковом обследовании была установлена овуляция. В возрасте 20 лет она уже была беременна от другого партнера. Ребенок живет с отцом. По утверждению господина С., сложившаяся ситуация очень угнетает пару. Исследование эякуляции показало низкую концентрацию сперматозоидов и их малоподвижность, а также наличие значительных дефектов головки и хвоста. Врачом поставлен диагноз олигоастенотератозооспермии. На приеме паре было рекомендовано прибегнуть к искусственному оплодотворению. После третьего сеанса у фрау С. была подтверждена беременность.

## 22.1. Развитие зародыша и стволовые клетки

### *Развитие зародыша*

! В эмбриогенезе первичные зародышевые клетки заселяют закладку гонады, где они функционируют в качестве предшественников всех зародышевых клеток. В зародышевых клетках запускается процесс мейоза. В гонадах они дифференцируются в зависимости от пола на яйцеклетки и сперматозоиды.

**Зародышевые клетки.** В отличие от растений и низших животных у высших животных существует разделение между соматическими клетками/тканями и зародышевыми клетками. В каждом поколении клетки зародышевой линии проходят цикл, который начинается с оплодотворения яйцеклетки и образования зиготы. На ранних стадиях эмбриогенеза еще до гаструляции кроме собственно эмбриона образуются также первичные (примордиальные) зародышевые клетки. Эти клетки и их потомки характеризуются множеством маркеров плюрипотентности, которые во всех остальных клетках эмбриона в конце концов исчезают. Первичные зародышевые клетки во время эмбриогенеза внедряются в зачатки гонад, где функционируют как предшественники всех зародышевых клеток.

**Цикл зародышевого пути.** Только в клетках зародышевого пути запускается процесс мейоза. Он обусловливает рекомбинацию наследственной информации при образовании гаплоидных гамет и таким образом создает основу для комбинирования генетических признаков. Такое комбинирование важно для эволюции и происходит при половом размножении. В зависимости от пола зародышевые клетки дифференцируются в гонадах на яйцеклетки и сперматозоиды. Цикл клеток зародышевого пути начинается слиянием яйцеклетки и сперматозоида (**рис. 22.1**).

**Передача наследственной информации.** Не соматические клетки, а только зародышевые передают информацию последующим поколениям. Поэтому накопление мутаций в клетках зародышевого пути является проблемой для выживания вида. Тогда как все соматические клетки умирают с каждым поколением, цикл клеток зародышевого пути повторяется в ходе эволюции неизменно, так что зародышевые клетки потенциально бессмертны и сохраняют специфические признаки вида. На рис. 22.1 представлены важные фазы цикла клеток зародышевого пути, включая раннее эм-

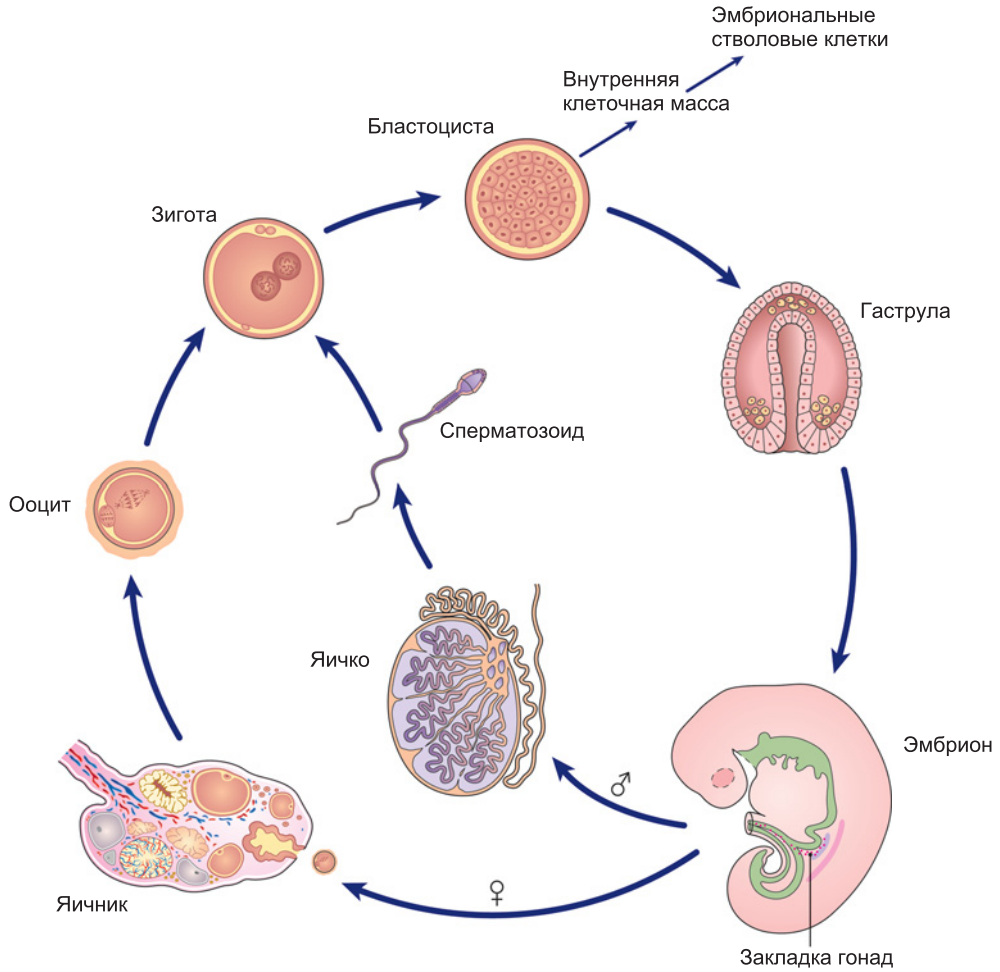



**Рис. 22.1. Фазы цикла клеток зародышевого пути и раннее эмбриональное развитие**

брициональное развитие и дифференцировку гонад, а также образование гамет.

**Формирование половых признаков.** Половая дифференцировка гонад индуцируется экспрессией генов в соматических клетках. Для мужских признаков решающим является ген *SRI* на Y-хромосоме. Индуцированный этим геном морфогенетический процесс развития ведет к возникновению предшественников клеток Сертоли, агрегация которых приводит к образованию семенных каналов. Путь развития зародышевых клеток, таким образом, управляется соматической дифференцировкой гонад. Если не происходит индукции дифференцировки по мужскому типу (например, из-за мутации *SRI*-гена в XY-генотипе), то наступает дифференцировка гонад и организма по женскому типу.

### *Развитие эмбриона*

**Бластомеры тотипотентны.** В процессе гаструляции образуется три зародышевых листка. Из энтодермы формируется желудочно-кишечный тракт, из мезодермы — опорно-двигательный аппарат, а также клетки крови и иммунной системы, из эктодермы — нервная система и кожа.

**Развитие бластоцисты.** Зигота и образовавшиеся из нее бластомеры тотипотентны и в подходящих условиях могут генерировать полностью весь организм. Уже в компактной моруле 32 клетки подчинены либо трофобласту, либо эмбриобласту, но в конце концов на стадии бластоцисты эмбриональные клетки теряют свою тотипотентность и приобретают специфические функции. Бластоциста представляет собой наполненную жидкостью округлую структуру, состоящую из внешнего слоя, трофэктодермы и внутренней клеточной массы. Клетки трофэктодермы образуют начальную популяцию всех клеток плаценты. Внутренняя клеточная масса состоит из клеток, которые, за исключением плаценты, способны в принципе образовывать все ткани организма. Клетки внутренней клеточной массы называются по этой причине плюрипотентными. Из них после выделения можно получить эмбриональные стволовые клетки.

**Развитие зародышевых листков.** Через несколько дней после имплантации в процессе гаструляции возникают различные клеточные популяции трех зародышевых листков. Клетки энтодермы образуют желудочно-кишечный тракт и при этом *выстраивают* внутренние органы, клетки мезо-

дермы дифференцируются в опорно-двигательный аппарат, включая все мышцы, клетки крови и иммунной системы; клетки эктодермы развиваются в нервную систему и кожу. Кроме того формируются эмбриональные оси и таким образом общая форма тела, что позволяет определить направление спереди/сзади и вверх/вниз в зарождающемся организме.

**Органогенез.** Из трех зародышевых листков формируются различные органы. Этот процесс начинается у человека на 3-й неделе внутриутробного развития и продолжается до 12-й недели. Очень рано на этой стадии закладываются мозг, глаза и сердце. После окончания органогенеза начинается развитие плода.

**Стволовые клетки.** После образования зародышевых листков выделяются взрослые стволовые клетки, чей потенциал дифференцировки ниже, чем у плюрипотентных клеток из внутренней клеточной массы. В то время как клетки внутренней клеточной массы существуют очень недолго, некоторые взрослые стволовые клетки остаются на протяжении всей жизни в нишах стволовых клеток различных органов. В органах с высоким уровнем клеточной пролиферации, таких как красный костный мозг или яички, где формируются сперматозоиды, существуют специфические стволовые клетки с определенным, но ограниченным потенциалом развития. В то время как гематопоэтические стволовые клетки могут дать разнообразные типы клеток крови и иммунной системы, сперматогониальные стволовые клетки служат только для образования сперматозоидов. Не наблюдаемая в живом организме трансдифференцировка стволовых клеток, вероятно, может быть индуцирована в условиях *in vitro*. Зависимые от возраста и других факторов количество и активность взрослых стволовых клеток создают во многих органах определенный потенциал регенерации для образования новых клеток и тканей.

**Коротко**

**Зародыш и стволовые клетки**

На ранней стадии развития эмбриона закладываются первичные зародышевые клетки, которые отличаются от остальных клеток высоким содержанием маркеров плюрипотентности. Первичные зародышевые клетки заселяют зачатки гонад и становятся предшественниками яйцеклеток и сперматозоидов. Мужской тип развития гонад обусловлен геном *SRI*. Развитие зародышевых клеток в яйцеклетки или сперматозоиды зависит от соматический дифференцировки гонад.

В качестве взрослых стволовых клеток функционируют некоторые клетки с высоким потенциалом дифференцировки, которые занимают нишу стволовых клеток в качестве резервной популяции и отвечают за возможность регенерации органов.

## 22.2. Эндокринная регуляция репродуктивных органов: гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

### *Регуляция функций гонад половыми гормонами*

! Вследствие интенсивного высвобождения гормона гонадолиберина из гипоталамуса в передней доле гипофиза вырабатываются гонадотропины ЛГ (лютеинзирующий гормон) и ФСГ (фолликулостимулирующий гормон). Они ответственны за производство яйцеклеток и сперматозоидов в яичниках и яичках соответственно, а также за продукцию половых гормонов.

**Гонадотропины.** Все репродуктивные функции координируются в головном мозге. Гормональная ось, в которой принимают участие нейроны в гипоталамусе и гонадотропные клетки в гипофизе наряду с гонадами как целевыми органами, образует основной стержень регулирования репродуктивной функции. Интенсивное высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона, гонадолиберина в зависимости от многих параметров головного мозга (возраста, питания, времени года) действует как сигнал. Через воротные сосуды гонадолиберин попадает в передние доли гипофиза, где вызывает активное высвобождение ЛГ и ФСГ из гонадотропных клеток, имеющих рецепторы гонадолиберина. Гонадотропины ЛГ и ФСГ попадают через кровеносную систему в гонады, где связываются со специфическими мембранными рецепторами на различных клетках-мишенях.

**Действие на клетки-мишени в гонадах.** Как яичники, так и яички выполняют двойные функции:

- участие в производстве гамет;
- участие в образовании и выбросе белковых и половых гормонов.

Хотя оба процесса во многих случаях проходят координированно, ФСГ первоначально обеспечивает контроль над гаметогенезом. Так, в яичнике он связывается с гормональными рецепторами гранулезных клеток фолликулов и управляет их активностью и созреванием. В яичках ФСГ действует на клетки Сертоли и непосредственно стимулирует сперматогенез. В отличие от него, ЛГ первоначально действует на эндокринно активные клетки гонад и управляет высвобождением половых гормонов. В яичнике ЛГ действует на гранулезные клетки и вызывает их конечную дифференцировку (лютеинизацию), выход яйцеклетки и перестройку стероидного синтеза от эстрогена к прогестерону. В яичках ЛГ действует на интерстициальные клетки Лейдига и стимулирует выделение андрогенов (преимущественно тестостерона).

**Обратная связь.** Половые гормоны действуют по механизму обратной связи на нейроны в гипота-

ламусе и на клетки-мишени в гипофизе и подавляют высвобождение гонадолиберина и гонадотропинов. Таким образом осуществляется замкнутый гормональный контур регуляции. Наряду с половыми гормонами белковые гормоны гонад играют значительную роль в модуляции регуляторных механизмов. Важные эндокринные функции берет на себя гормон активин, который вырабатывается в гонадах различными клетками и, действуя через свои рецепторы, способствует высвобождению ФСГ в гипофизе. Однако действие активина очень ограничено контролируется следующими факторами: специфические связывающие белки сыворотки (в том числе фоллистатин) нейтрализуют активин, и положительное действие активина в гипофизе ослабляется родственным активину и противоположно действующим гормоном ингибином (идентичная с активином β-субъединица, но специфическая α-субъединица). Эффект обратной связи различных стероидных и белковых гормонов и специфическая экспрессия рецепторов в клетках-мишенях, а также внутриклеточная модификация действия гормонов создают сложную систему гормонального контроля функций гонад (**рис. 22.2**).

### *Действие половых гормонов*

**!** Вырабатываемые гонадами половые гормоны управляют множеством функций, которые, начиная с эмбриогенеза и до формирования взрослого организма, регулируют формирование вторичных половых признаков и поддерживают специфическое для пола поведение.

**Рецепторы половых гормонов.** Половые гормоны первоначально действуют на рецепторы, которые после связывания стероидов попадают в ядро клетки и там оказывают влияние на экспрессию генов. Наряду с этой достаточно медленной реакцией на стероиды есть признаки того, что быстрые эффекты стероидов опосредуются в цитоплазме через мембранные рецепторы и цитоплазматические пути передачи сигнала. В отличие от андрогенов, которые действуют только через один тип рецепторов к андрогенам, существует два различных типа рецепторов эстрогенов: ЭРα и ЭРβ. После соединения их с эстрогеном образуются димеры, отвечающие, как и комплекс рецепторов тестостерона в ядре клетки, за регу-

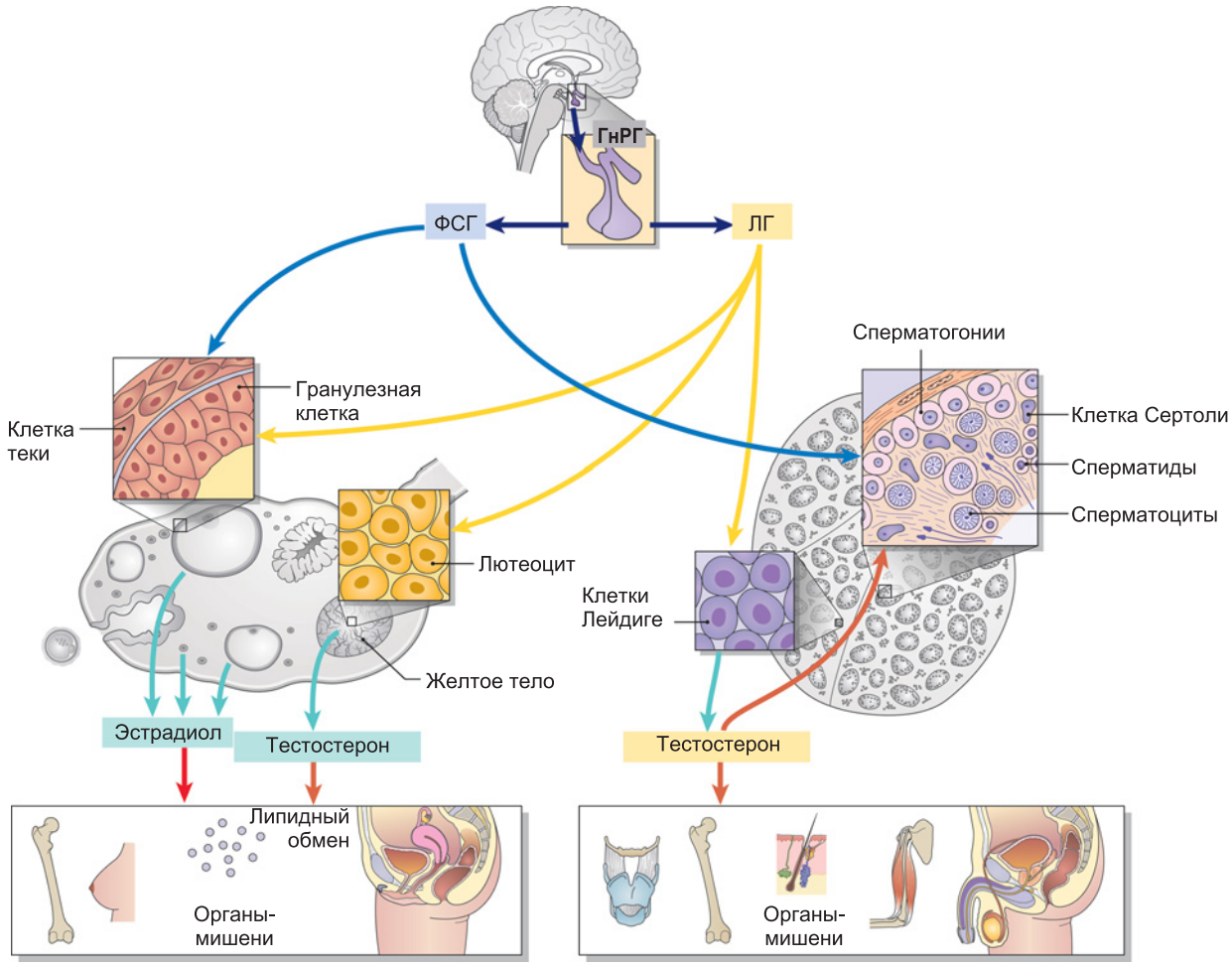



**Рис. 22.2. Гормональная регуляция гонад и клеточные компоненты зародышевых различий между мужчинами и женщинами**

лирование экспрессии генов. Необходимы многочисленные другие регуляторные факторы, действующие в ядре, которые могут опосредовать стимулирующее или ингибирующее влияние на экспрессию генов, зависимое от стероидов. Таким образом, различные внутриклеточные механизмы могут приводить к различным эффектам стероидов, специфичным для разных органов.

**Функции половых гормонов в гонадах.** В яичках андрогены продуцируются интерстициальными клетками Лейдига. Начиная от эмбриональных гонад до пубертантного периода, андрогены вызывают в яичках дифференцировку соматических компонентов. При этом большое значение имеют паракринные действия на клетки Сертоли, иммунные клетки и перитубулярные клетки. Наличие рецепторов к андрогенам в клетках Лейдига указывает на аутокринную регуляцию. Зародышевые клетки не экспрессируют рецепторы к стероидам. Конкретный эффект андрогенов в яичках еще невыяснен, поскольку особенно высокая их концентрация (более чем в 200 раз больше, чем в крови) обеспечивает постоянное насыщение рецепторов к андрогенам.

В яичниках эстрогены продуцируют клетки гранулезы. Андрогены первоначально образуются клетками теки, в то время как лютеиноциты желтого тела выделяют гестагены. Концентрация различных стероидов сильно варьирует в зависимости от фазы цикла. К концу фолликулярной фазы клетки гранулезы доминантного фолликула выделяют в кровь большое количество эстрогенов. В яичнике в физиологических условиях определяются очень невысокие концентрации рецепторов к стероидам. Органогенез яичника меньше зависит от половых гормонов, чем органогенез яичек.

**Экстрагенитальные функции половых стероидов.** Тестостерон, эстрогены и гестагены индуцируют формирование половых признаков и физиологических различий у обоих полов. У мужчины доминируют андрогены, у женщины — эстрогены и гестагены. В комплексе они реализуют стероидзависимую регуляцию многих клеток-мишеней практически во всех органах. Анаболическая функция андрогенов — участвовать в формировании мужских половых признаков. Со вступлением в пубертантный период это определяется нарастанием мышечной массы, ростом бороды и огрублением голоса, которые представляют собой типичные андрогензависимые изменения. Типичные эстрогенозависимые признаки — увеличение груди и характерный для женщин тип жировых отложений. Под контролем стероидов находятся также многие клетки кровеносной и иммунной систем. В то время как часть стероидных эффектов обратима, андрогены нередко действуют необратимо, например огрубение голоса как анатомическое изменение гортани не может быть отменено.

**5-альфа-редуктаза стероидов.** Отчасти эффективность стероидов повышается за счет метаболизма в органах. Так, обмен тестостерона в коже (потовые железы, волосяные фолликулы) или в половых железах (простата, семенной пузырь) метаболизируется при участии фермента 5-альфа-редуктазы стероидов. При этом образуется 5-альфа-дигидрогестостерон, который имеет значительно более высокую аффинность к рецепторам андрогенов. При одинаковом сывороточном уровне тестостерона так может быть достигнуто усиление андрогенного эффекта в органах-мишенях без изменения сывороточной концентрации тестостерона.

**Транспорт стероидов в крови.** Транспорт гидрофобных стероидов в крови облегчается глобулинами, которые связывают половые гормоны. Из этого следует, что лишь небольшая часть стероидов присутствует в виде свободных гормонов. Соотношение связывающих белков и гормонов представляет собой важный параметр определения и воздействия стероидных гормонов.

**Компоненты питания со стероидными эффектами.** Некоторые продукты питания содержат большие количества растительных стероидов или сходных со стероидами веществ (например, соя). Они, как и химикаты (например, пестициды, фунгициды, солнцезащитные кремы, искусственные размягчители), могут обладать мягким стероидогенным действием. Возможно, эти вещества могут влиять на важные процессы дифференцировки и механизмы регулирования и этим наносить вред организму.

### *Пролактин и окситоцин*

> **!** Пролактин выделяется в передней доле гипофиза и необходим для образования молока. В задней доле гипофиза происходит продукция окситоцина, который играет важную роль в родовой деятельности.

**Пролактин.** У самок млекопитающих пролактин, выделяемый лактотропными клетками в передней доли гипофиза, регулирует синтез молока (разд. 21.2). В то время как эстроген положительно влияет на формирование женской груди и дифференциацию тканей молочной железы, пролактин управляет непосредственно выработкой молока в тканях молочных желез. Дофаминэргические нейроны в гипоталамусе являются главным центром, контролирующим выработку молока.

**Окситоцин.** Выделяемый в задней доле гипофиза окситоцин играет важную роль при родах (разд. 21.2). Он провоцирует схватки, но, кроме того, действует в течение всей беременности на гладкую мускулатуру половых органов и играет важную роль при половом возбуждении.

**Коротко**

**Эндокринная регуляция репродуктивных органов**

Гипоталамус, гипофиз и гонады образуют эндокринную ось, где вырабатываемый гипоталамусом ГнРХ вызывает производство гонадотропинов ЛГ и ФСГ, которые управляют гаметогенезом и выработкой половых гормонов. Замкнутый гормональный регуляторный контур создается за счет отрицательной обратной связи половых стероидов и белковых гормонов.

Стероиды действуют через активные в ядре клетки рецепторы и влияют на процессы транскрипции. Эффективность половых стероидов повышается за счет метаболизма в органах.

Другие гормоны управляют лактацией (пролактин) и родовой деятельностью (окситоцин).

## 22.3. Репродуктивные функции мужчины

### *Сперматогенез*

Понятие сперматогенез включает формирование гаплоидных сперматозоидов из диплоидных сперматогониев. Со вступлением в профазу клетки-предшественники становятся сперматоцитами, после завершения деления мейоза — гаплоидными сперматидами, которые затем проходят сложный процесс дифференцировки и покидают зародышевый эпителий в качестве сперматозоидов. Только в эпидидимисе сперматозоиды *приобретают подвижность* и способность к оплодотворению.

**Тестикулярные стволовые клетки.** Понятие «сперматогенез» обозначает развитие гаплоидных сперматозоидов из диплоидных сперматогониев. Небольшая популяция сперматогониев функционирует как стволовые клетки яичек и за счет регулярных делений обеспечивает производство дифференцирующихся сперматогониев, которые за счет дальнейшего митотического деления обеспечивают необходимое для производства сперматозоидов количество дифференцирующихся клеток-предшественников. Тестикулярные стволовые клетки обладают некоторыми маркерами плюрипотентности как прямые потомки первичных зародышевых клеток. По результатам исследований стволовых клеток яичек, интенсивно проводящихся в настоящее время, обнаружены интересные перспективы для применения их в целях лечения с возможностью выделения плюрипотентных стволовых клеток из яичек.

**Семенные канальцы.** Яичко делится на канальцы (80%) и *интерстициальную* (*межканальцевую*) *ткань* (20%). Стенка семенных канальцев (*tubuli seminiferi*) состоит из базальной мембраны, лежащей под слоем перитубулярных миоидных клеток, которые обеспечивают перистальтику канальцев для транспорта неподвижных сперматозоидов в канальцы *rete testis* (сети яичка).

**Клетки Сертоли.** Клетки Сертоли образуют стабильную основу зародышевого эпителия, в которой в ходе активного сперматогенеза располагается несколько слоев дифференцирующихся клеток-предшественников. Многочисленные плотные клеточные контакты клеток Сертоли образуют в зародышевом эпителии яичек гематотестикулярный барьер. После гормональной стимуляции клетки Сертоли продуцируют различные факторы роста, контролирующие пролиферацию и выживаемость дифференцирующихся клеток-предшественников.

**Дифференцировка клеток-предшественников.** У самцов млекопитающих в ходе дифференцировки, длящейся несколько недель, среди клеток-предшественников можно выделить несколько типов. Сперматогонии, предмейотические клетки-предшественники, располагаются вблизи базальной мембраны канальцев и делятся митозом. В зависимости от степени их дифференцировки различают сперматогониальные стволовые клетки, сперматогонии А и сперматогонии В. Со вступлением в профазу I мейоза клетки-предшественники называются первичными сперматоцитами. В зависимости от стадии мейоза различают прелептотенные, лептотенные, зиготенные и пахитенные сперматоциты, которые локализованы в эпителии как второй слой клеток-предшественников. После их отделения от базальной мембраны клетки Сертоли образуют новые контакты с первичными сперматоцитами, так что, начиная со вступления в фазу мейоза, клетки-предшественники располагаются по другую сторону гематотестикулярного барьера яичек. Из первого мейотического деления выходят вторичные сперматоциты, которые после второго мейотического деления становятся гаплоидными сперматидами. Постмейотические клетки претерпевают процесс спермиогенеза, во время которого из круглых сперматид в ходе морфологически различных фаз элонгации и дифференцировки образуются в высшей степени сложные удлиненные сперматозоиды. В дальнейшем они занимают один или два слоя в апикальной области зародышевого эпителия. Они выталкиваются из зародышевого эпителия в просвет семенных канальцев. После выхода из яичка через выносящие потоки сперматозоиды попадают в придаток яичка (эпидидимис), где к моменту окончательного созревания приобретают подвижность и способность к оплодотворению (рис. 22.2).

**Свойства сперматозоидов.** Сперматозоиды — способные к самостоятельному движению мужские гаметы. Они состоят из головки с гаплоидным клеточным ядром, средней части, содержащей многочисленные митохондрии, и подвижного хвоста, который обладает типичной для жгутика $9 \times 2 + 2$ структурой из **микротрубочек**. Чтобы проникнуть в яйцеклетку, сперматозоиду кроме двигательного аппарата необходимы протеолитические ферменты, которые накапливаются в **акросоме** — шапоч-

ке головки сперматозоида. Для успешного оплодотворения имеет значение процесс координирования различных видов двигательной активности и своевременное высвобождение акросомальных ферментов. При исследовании семяизвержения наряду с количеством сперматозоидов оцениваются их подвижность и морфология.

**Дефекты сперматозоидов.** Уменьшение числа сперматозоидов называют **олигоспермией** (малое количество сперматозоидов) или **аспермией** (отсутствие сперматозоидов при эякуляции). Если подвижность снижена, говорят об **астеноспермии**, частое появление ненормально сформированных сперматозоидов называют **тератоспермией**. Упомянутый во введении пациент Т. С. страдал олигоастенотератоспермией: его эякулят по числу, подвижности и относительному количеству нормально сформированных сперматозоидов был ниже средних показателей для мужчин. В нашем примере имеющееся у господина тяжелое андрологическое нарушение можно было скорректировать с помощью вспомогательной репродуктивной технологии, заключающейся в инъекции нескольких сперматозоидов в яйцеклетки фрау Шнайдер, что позволило бы эффективно справиться с бесплодием, возникшим в результате нарушения образования сперматозоидов.

**Сохранение и эякуляция спермы.** Через несколько дней, пройдя протоки эпидидимиса, сперматозоиды накапливаются в хвосте придатка. При эякуляции они выбрасываются через семявыносящий проток (*ductus deferens*), ампулу семявыносящего протока (*ampulla ductus deferentis*), семявыбрасывающий проток (*ductus ejaculatorius*) и мочеиспускательный канал (уретру). В эти каналы открываются протоки простаты и семенных пузырьков, выделения которых составляют около 90% массы спермы. Во время эякуляции выделения придатков яичек, семенных пузырьков и простаты смешиваются, сперма гелеобразно загустевает и вновь разжижается примерно через 30 мин.

### 22.1. *Врожденное двустороннее отсутствие (аплазия) семявыносящих протоков*

В качестве минимальной формы кистозного фиброза (муковисцидоза) рассматривается аплазия семявыносящих протоков (ВДОСП). Генетически обусловленная ранняя патологическая мальформация вольфова канала, предшественника семявыводящего протока, приводит к мужскому бесплодию. Семявыводящий проток, а также, возможно, придатки яичек не формируются; отмечаются сопутствующие пороки развития почек. У пациентов диагностируется окклюзионная аспермия (полное отсутствие сперматозоидов в эякуляте) при нормальном сперматогенезе. Содержание ЛГ, ФСГ и тестостерона оказывается в норме.

**Начало сперматогенеза.** Инициация сперматогенеза происходит в пубертантный период, когда активируется гипоталамусо-гипофизарно-гонадальная ось и оба гонадотропина обеспечивают стимуляцию соматических клеток Сертоли и Лейдига. За становление сперматогенеза отвечают прямая стимуляция клеток Сертоли посредством ФСГ и повышение уровня интратестикулярного тестостерона вследствие стимуляции клеток Лейдига посредством ЛГ.

## *Половое возбуждение мужчины и эякуляция*

**!** Половое возбуждение мужчины имеет четыре фазы: фаза возбуждения, фаза плато, фаза оргазма и фаза релаксации. Возбуждение вызывается как через парасимпатические, так и через симпатические волокна. Сперма смешивается с выделениями придатков яичек, семенных пузырьков и простаты.

### *Эрекция*

**Пещеристое тело пениса** (кавернозное тело) окружено плотной белочной оболочкой (*tunica albuginea*). В этой оболочке располагается губчатая ткань, которая большей частью состоит из гладкой мускулатуры. В расслабленном пенисе гладкая мускулатура сокращена, что препятствует артериальному притоку и венозному оттоку.

- Посредством тактильной и визуальной стимуляции, а также психических воздействий у мужчины через крестцовый парасимпатический нерв (сегменты S2–S4) инициируется фаза возбуждения (**рис. 22.3**). При этом гладкая мускулатура пещеристых тел и снабжающих их сосудов расслабляется. Из-за повышения артериального притока пещеристые тела наполняются кровью. Кроме того, снижается активность сосудосуживающего симпатического нерва за счет влияния волокон поясничной области (сегменты L2–L3). Одновременно с этим из-за увеличения притока крови происходит уменьшение венозного оттока, отчего пенис поднимается и твердеет (эрекция). Параллельно увеличиваются пульс, частота дыхания и напряжение мышц.
- В фазе плато эрекция продолжает усиливаться. Механическая стимуляция при ритмичных движениях во время полового акта повышает уровень возбуждения.
- Вместе с наступлением высшей точки сексуальной чувствительности начинается фаза оргазма. Возросшая симпатическая активность отражается в учащенном пульсе и повышенном артериальном давлении, усиленной вентиляции легких и расширении зрачков.
- Вызванные возбуждением изменения проходят в фазе релаксации. Набухание пениса спадает. Не-

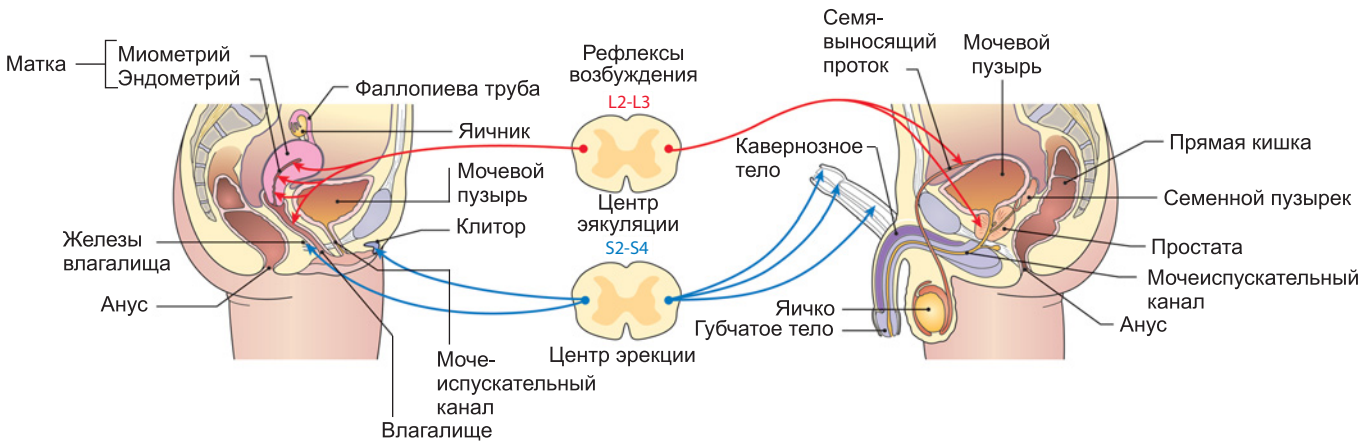



**Рис. 22.3. Половое возбуждение у женщины и мужчины.** Рефлексы возбуждения, проходящие по симпатическим волокнам из L2–L3 (*красные*), парасимпатическим волокнам из S2–S4 (*синие*)

посредственно сразу после оргазма возбуждение невозможно (рефрактерный период) (рис. 22.3).

**Эякуляция.** Эякуляцией называют выброс семенной жидкости во время половой разрядки (оргазма). При эмиссии сперма выбрасывается непроизвольными сокращениями гладкой мускулатуры семенных каналов и вспомогательных половых желез (семенных пузырьков и простаты), а также поперечно-полосатой мускулатуры дна таза через выносящие семенные каналы, т. е. через каналы эпидидимиса, семявыносящий проток, ампулу семявыносящего протока, семявыбрасывающий проток и уретру к внешнему устью мочеточника (*meatus urethrae externus*). При этом эякулят образуется при смешивании выделений придатков яичек, семенных пузырьков (65–75%) и простаты (25–30%). Следующее затем семяизвержение (эякуляция) происходит в результате сокращения мускулатуры дна таза, а также анального и уретрального сфинктеров. В сперме (2–6 мл) здорового мужчины находится примерно 20–250 млн сперматозоидов на 1 мл.

### Коротко

**Репродуктивные функции мужчины**

Понятие «сперматогенез» описывает развитие сперматогониев в сперматиды. Дифференциация клеток-предшественников происходит в течение нескольких недель и начинается с митотических делений сперматогониев. Во время мейоза клетки-предшественники называются сперматоцитами, после мейоза — сперматидами. Конечное созревание сперматозоидов происходит в придатке яичек (эпидидимисе). Сперматозоид состоит из головки, средней части и хвоста. В головке сперматозоида находится акросома. Сперма содержит выделения вспомогательных желез, большая часть эякуляции приходится на парно расположенные семенные пузырьки (65–75%). Сперма (2–6 мл) содержит около 20–250 млн сперматозоидов на 1 мл.

## 22.4. Репродуктивные функции женщины

### *Оогенез*

! При фолликулогенезе из первичного фолликула через вторичный образуется граафов пузырек, который во время овуляции разрывается и яйцеклетка попадает в трубу.

**Образование примордиальных фолликулов.** Непосредственно после половой дифференциации яичников первичные зародышевые клетки проходят фазу митотического деления, что приводит к образованию нескольких миллионов оогониев. Оогонии вступают непосредственно в профазу I мейоза и называются первичными ооцитами. Клетки рекрутируют из окружающей ткани яичника гранулезные клетки, которые образуют вокруг ооцита однослойный плоский эпителий. Возникшая из ооцита и гранулезных клеток структура называется примордиальным фолликулом. Примордиальные фолликулы образуют невозобновляемый пул из изначально нескольких миллионов фолликулов, которые можно обнаружить в коре яичника. Внутренняя зона яичника (мозговое вещество) содержит рыхлую соединительную ткань, сосуды и нервы. Из-за постоянной рекрутизации число примордиальных фолликулов снижается примерно до 2 млн к моменту рождения и до нескольких сотен тысяч при вступлении в период полового созревания. Полная потеря функциональных примордиальных фолликулов в возрасте приблизительно 45–50 лет приводит к менопаузе, окончательному завершению оогенеза и окончанию овариального циклирования.

**Созревание фолликулов.** Дифференцировка гранулезных клеток в призматические знаменует собой начало созревания фолликула. В первичном фолликуле ооцит вырастает в размерах от 50

до 150–200 мкм и инициирует образование многослойной оболочки яйцеклетки, или блестящей оболочки (*zona pellucida*). Под влиянием ФСГ клетки гранулезы начинают разрастаться и образуют во вторичном фолликуле многослойный высокопризматический эпителий. На этой стадии гранулезные клетки начинают синтез эстрадиола. Теперь в окружающем клеточном слое выделяются клетки теки. Они преимущественно продуцируют андрогены. При переходе к стадии третичного фолликула ооцит завершает первое деление и становится вторичным ооцитом. Третичный фолликул растет за счет пролиферации гранулезных клеток. Секреция эстрогенов достигает своего максимума. В фолликуле возникают небольшие полости, заполненные жидкостью. Немного позже они объединяются в одну большую полость (антрум). За счет дальнейшей пролиферации клеток и накопления жидкости фолликул разрастается до 20–25 мм в диаметре. Созревший фолликул называется граафовым пузырьком, содержит заполненную жидкостью полость и многослойную структуру из клеток теки и гранулезы, а также ооцит, который окружен толстым слоем гранулезных клеток, — яйценосный бугорок (*cumulus oophorus*).

**Овуляция.** В периовуляторной фазе увеличенная концентрация эстрадиола в крови, вызванная созревшими в яичнике фолликулами, определяет повышенную чувствительность гонадотропных клеток гипофиза, вырабатывающих ЛГ и ФСГ к ГнРГ. Это приводит к массивной секреции ЛГ, в результате чего на 14-й день цикла происходит выход яйцеклетки (овуляция), при котором протеолитические ферменты и простагландины вызывают разрыв стенок фолликула. Яйцеклетка вымывается фолликулярной жидкостью и попадает в фимбриальную воронку фаллопиевой трубы. Здесь или в фаллопиевой трубе при наличии сперматозоидов происходит оплодотворение. Оставшиеся в стенке фолликула лютеинизированные гранулезные клетки разрастаются дальше и образуют желтое тело (*corpus luteum*), которое синтезирует первичные гестагены.

**Доминирование фолликулов.** Фолликулы постоянно дегенерируют на стадии первичных и вторичных фолликулов (атрезия). При физиологических дозах ФСГ обычно происходит доминирование и конечное созревание третичного фолликула в одном из яичников. Доминирующий фолликул характеризуется к критическому времени цикла высокой чувствительностью к ФСГ и высокой интенсивностью продукции эстрогенов. Искусственно вызванное повышение уровня ФСГ приводит к стимуляции многочисленных третичных фолликулов, так что в зависимости от дозы этого гормона к моменту овуляции созревает больше одной яйцеклетки. Экзогенный ФСГ применяется для гиперстимуляции у женщин, поскольку при использовании вспомогательных репродуктивных технологий необходимо получение примерно 8–12 яйцеклеток за цикл. Лечение фрау Шнайдер (см. введение) базировалось на стимуляции ФСГ для получения необходимых при искусственном оплодотворении яйцеклеток.

### 22.2. *Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)*

В основе синдрома поликистозных яичников лежит нарушение эндокринного гипоталамо-гипофизарного цикла яичников. Это наиболее распространенная причина гиперандрогенемии с нарушениями цикла и бесплодием у женщин. Сонографически в яичнике можно обнаружить много мелких фолликулов, которые не созревают. Патофизиология СПКЯ до сих пор остается неясной. Часто синдром сопровождается развитием устойчивости к инсулину. Характерны жалобы на аменорею и олигоменорею, ожирение и гирсутизм.

## *Овариально-менструальный цикл*

**!** Цикл женщины начинается в первый день менструации и заканчивается в последний день перед следующей менструацией. Эстрогены во время цикла индуцируют образование функционального слоя эндометрия. Из-за снижения уровня прогестерона начинается менструация.

Овариально-менструальный цикл обусловливает изменения слизистой оболочки матки (эндометрия), гормонально управляемые созреванием фолликула в яичнике, ее мышечного слоя (миометрия), а также влагалища и других физиологических параметров (**рис. 22.4**). Цикл разделяется на две фазы и в норме длится 28 дней. При этом могут встречаться отклонения ± 3 дня. Цикл начинается в первый день ежемесячного кровотечения (менструации) и заканчивается последним днем перед началом следующей менструации (рис. 22.4).

**Фаза отслаивания (десквамации).** Менструация начинается с фазы десквамации (1–2-й день цикла), при которой слизистая оболочка тела матки частично разрушается после спада уровня прогестерона из-за дегенерации желтого тела и частично выталкивается. Отсутствие гормона вызывает функциональный коллапс эндометрия и расположенных в миометрии желез, вызванный механическим спазмом (закрытием) спиральных артерий. Это приводит к ишемии слизистой оболочки матки (ишемическая фаза) и затем к отмиранию верхнего слоя слизистой. Возникающее при этом повреждение приводит к потере 30–100 мл крови, которые при ежемесячной менструации выделяются в течение нескольких дней. Фермент **плазмин**, содержащийся в слизистой оболочке матки, препятствует свертыванию менструальной крови.

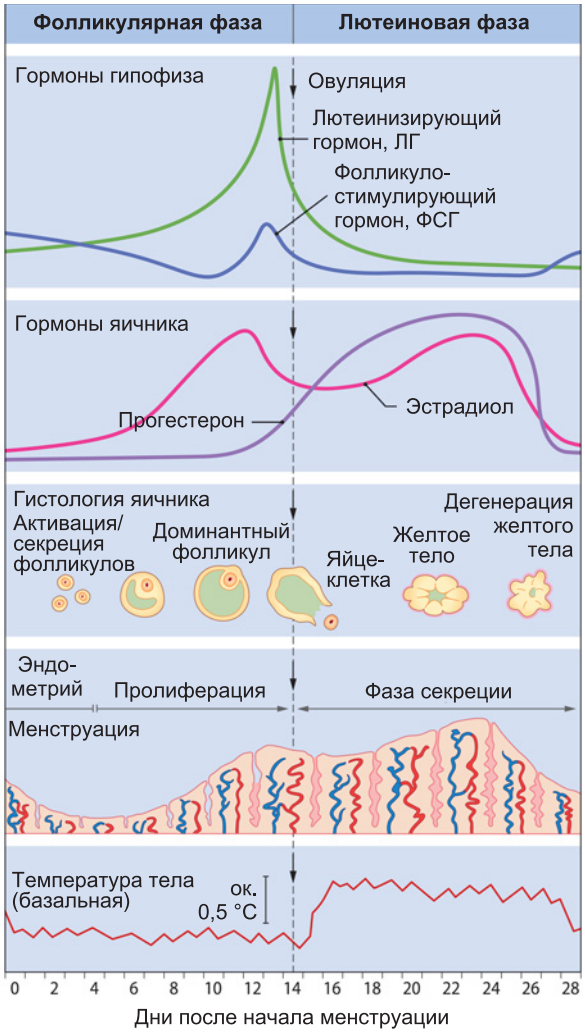



**Рис. 22.4. Овариально-менструальный цикл**

**Фазы регенерации, пролиферации и секреции.** С 3–4-го дня цикла начинается фаза регенерации. Поврежденные участки покрываются эпителиальными клетками из базального слоя. Созревают фолликулы, только один из них развивается в граафов пузырек. Происходит интенсивное формирование эндометрия. Поэтому первая половина цикла называется фазой пролиферации или фолликулярной фазой. Во второй половине цикла, фазе желтого тела, прогестерон, продуцируемый желтым телом, через отрицательную обратную связь снижает секрецию гонадотропина и вызывает перестройку эндометрия и его желез в активно секретирующий эпителий (фаза секреции). Одновременно гестаген вызывает повышение базальной температуры тела примерно на 0,5 °C.

Если не наступает беременность, то в конце второй половины цикла происходит усиленная атрезия желтого тела. Оно заменяется клетками соединительной ткани и зарубцовывается с образованием белого тело. Из-за снижающейся концентрации прогестерона после атрезии желтого тела начинается менструация и цикл возобновляется.

### *Половое возбуждение женщины*

**!** Половое возбуждение женщины проходит в четыре фазы: фаза возбуждения, фаза плато, фаза оргазма и фаза релаксации. У женщины, в отличие от мужчины, нет выраженной рефрактерной фазы.

**Фаза возбуждения.** Фаза возбуждения женщины выражается набуханием клитора и малых половых губ, которые иннервируются парасимпатическими (сегменты S2–S4) и поясничными симпатическими волокнами (сегменты L2–L3) (рис. 22.3). Размер груди может увеличиваться, соски набухают. Одновременно эпителием влагалища выделяется жидкость, которая называется смазкой и облегчает проникновение во влагалище мужского полового органа. С нарастающим возбуждением усиливается приток крови к клитору и половым губам, а также увеличиваются пульс, артериальное давление и учащается дыхание. Фаза возбуждения переходит в фазу плато.

**Фаза оргазма.** Мышцы нижней части влагалища, так называемая оргазмическая манжета, сокращаются во время полового акта, что приводит к более интенсивной стимуляции пениса. При достижении наивысшей точки стимуляции (фазы оргазма) учащается дыхание и возрастает частота сокращений сердца. Возникают непроизвольные ритмичные сокращения оргазмической манжеты и матки. Во время фазы релаксации за возбуждением следует расслабление. Клитор, половые губы и грудь уменьшаются в размерах и достигают исходного состояния. В отличие от мужчины, у женщины нет выраженной рефрактерной фазы, так что возможно несколько оргазмов подряд (рис. 22.3).

### *Беременность, роды и лактация*

**!** После слияния яйцеклетки и сперматозоида эмбрион имплантируется в слизистую оболочку матки. Продолжительность беременности составляет 40 недель. Повышение концентрации окситоцина вызывает роды.

**Движение сперматозоидов.** Во время полового акта сперматозоиды проникают в апикальную область влагалища и за счет движения хвостов, а также распространения выделений могут достичь шейки матки. К моменту овуляции из-за повышенного уровня эстрогенов выделения шейки матки менее вязкие, так что движение сперматозоидов в матке облегчается.

**Оплодотворение и имплантация.** Слияние яйцеклетки и сперматозоида, как правило, происходит в фаллопиевой трубе (в ее ампулярном отделе) и возможно в первые 12 ч после овуляции. С помощью акросомальных ферментов и моторной ак-

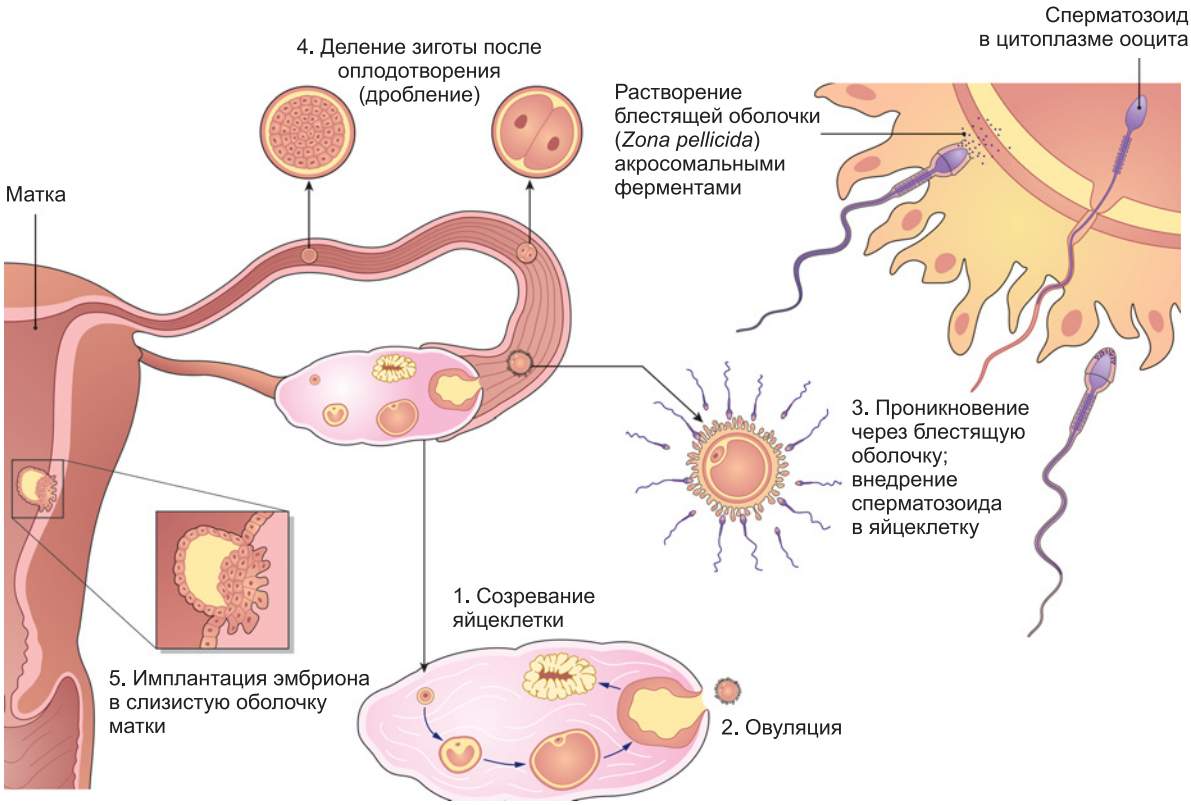



**Рис. 22.5. Оплодотворение и раннее развитие**

тивности жгутика сперматозоид может проникнуть через блестящую оболочку (**рис. 22.5**). Обычно только одному сперматозоиду удается проникнуть в ооцит. Нежелательное проникновение других сперматозоидов вызывает полиплоидию, что нередко приводит к тяжелейшим патологиям формирования плода.

Зигота движется в направлении от трубы к матке и поселяется в эндометрии в виде трофобласта примерно через неделю после оплодотворения (имплантируется). При этом может наступить небольшое имплантационное кровотечение. К этому моменту наступает беременность (рис. 22.5).

**Продукция гормонов во время беременности.** После прикрепления к эндометрию трофобласт усиленно выделяет ХГЧ (хорионический гонадотропин человека), который структурно и функционально сходен с лютеиновым гормоном. Благодаря этому в первый триместр беременности поддерживается продукция прогестерона в желтом теле и вследствие этого сама беременность. Повышение уровня ХГЧ в моче или крови служит положительным тестом на беременность. ХГЧ достигает максимума своей концентрации на 8–10-й недели беременности, после чего снова снижается. С 8–10-й недели беременности увеличивается продукция прогестерона плацентой. В течение беременности концентрация прогестерона и эстрогена постепенно снижается. Уровень прогестерона при беременности считается важнейшим фактором ее сохранения. Эстроген вызывает высвобождение гипофизарного пролактина и вместе с продуцируемым в плаценте человеческим плацентарным лактогеном (чПЛ) вызывает пролиферацию молочных желез.

**Физиологические изменения в организме женщины во время беременности.** В течение беременности матка постоянно растет. Ее масса увеличивается от 60 до 1000 г. Мышечные клетки увеличиваются в 7 или 10 раз; мускулатура становится более рыхлой. Из-за общего увеличения размеров матки вены таза сжимаются, что приводит к увеличению венозного давления и развитию таких симптомов, как отеки, варикозное расширение вен и геморрой. С 10-й недели происходит увеличение минутного объема крови. При этом объем плазмы может повышаться на 50%, а объем эритроцитов на 20%. Поскольку объем крови возрастает значительно сильнее, чем число эритроцитов, снижается гематокрит. Потребность в железе значительно возрастает. Часто возникает железодефицитная анемия. Отсюда появляется необходимость в источниках железа на протяжении всей беременности. Из других побочных явлений, особенно в первом триместре, можно отметить жалобы на тошноту и рвоту. Кроме того, вследствие роста плода возникают одышка, учащенное мочеиспускание, изжога и запоры. К концу беременности женщина в среднем набирает 10–12 кг массы (из них ребенок примерно 3,5 кг, плодные воды 1 кг, плацента 0,5 кг, матка 1 кг, грудь 0,5 кг, кровь 1 кг, интерстициальная ткань 3–4 кг).

**Развитие органов у эмбриона и плода.** Органогенез происходит на 4–8-й неделе беременности и включает развитие органов из трех зародышевых листков. На его ранней стадии развития образуются сердечно-сосудистая система и позвоночный столб. Из нервной трубки позднее формируются головной и спинной мозг. Уже начиная с 22-го дня (5-я неделя беременности) начинает биться сердце. С 8-й недели сердечную деятельность можно обнаружить при ультразвуковом исследовании. На 7-й неделе закладываются почки, из которых развиваются конечности, так что к 8-й неделе беременности эмбрион уже принимает человеческий облик. На 9-й неделе начинается **фетогенез** с дальнейшим развитием необходимых органов. К 14-й неделе первые движения ребенка становятся ощутимыми для матери. Развитие органов завершается на 8-м месяце вместе с образованием легких. Полное созревание легких происходит на 35-й неделе.

**Кровоснабжение эмбриона и плода.** До 10-й недели беременности ребенка называют эмбрионом, а далее вплоть до рождения — плодом. Кровоснабжение ребенка осуществляется через сосуды пуповины, т. е. через пупочную вену и две пупочные артерии. Пренатально картина оксигенации крови обратна таковой после рождения. Так, пупочные вены переносят насыщенную кислородом кровь, а пупочные артерии — кровь, ненасыщенную кислородом. Кроме того, в сердце давление в правом желудочке больше, чем в левом. Кровь от правого желудочка протекает через овальное окно к левому желудочку и через артериальный (боталлов) проток от легочной артерии напрямую в аорту, поскольку легкие еще не насыщаются воздухом.

**Роды.** С увеличением концентрации окситоцина — пептидного гормона, выделяемого в задней доле гипофиза, — через 40 недель беременности (около 10 лунных месяцев) начинаются роды, сопровождающиеся схватками. На начальном этапе во время фазы раскрытия схватки происходят с нерегулярными интервалами, плодный пузырь лопается, и маточный зев полностью раскрывается. Схватки возникают во время фазы изгнания и продвигают плод через родовой канал. С первым вдохом воздуха у новорожденного раскрываются легкие. Начинается кровообращение от левого к правому желудочку сердца, а овальное окно закрывается. Непосредственно после рождения ребенка послеродовые схватки приводят к выведению плаценты (последа). После родов кормление ребенка грудным молоком и вызываемое этим повышение уровня окситоцина стимулируют возвращение матки в исходное состояние. Постнатальное снижение концентрации прогестерона и эстрогена в крови может приводить к перепадам настроения у матери.

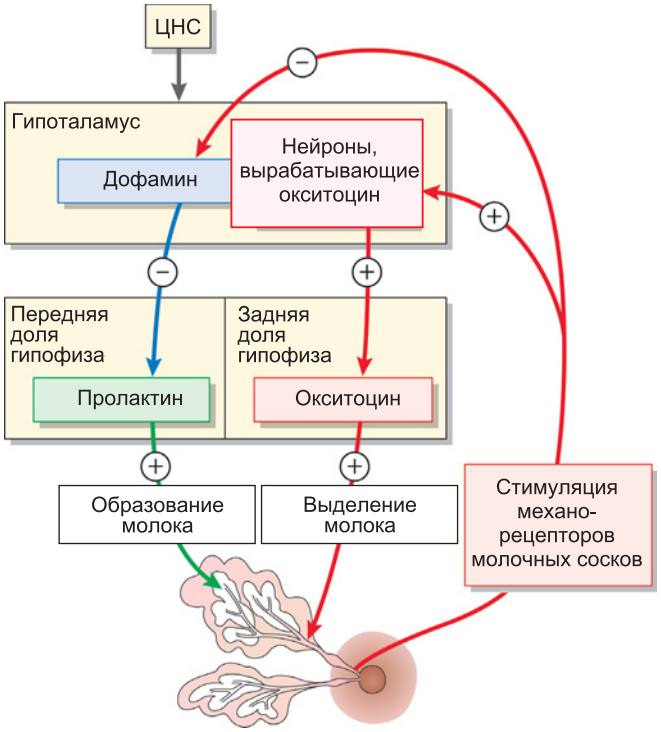



**Рис. 22.6. Рефлекторная дуга при лактации**

**Лактация.** После родов и последующего снижения уровня прогестерона и эстрогена начинается лактация, которая регулируется пролактином. Кормление грудью или механическое раздражение соска способствует повышению уровня окситоцина, стимулирующего выделение молока (**рис. 22.6**). Эта рефлекторная дуга, кроме того, тормозит выделение дофамина. Таким образом, ослабляется ингибиторное влияние дофамина на пролактин. В то же время крик ребенка может способствовать выделению молока (рис. 22.6).

### Коротко

**Репродуктивные функции женщины**

В первой половине цикла созревают многочисленные фолликулы (фолликулярная фаза). Только один фолликул становится доминирующим и овулирует под действием гормона лютеина. Во второй половине цикла желтое тело продуцирует прогестерон (фаза желтого тела). Если не происходит оплодотворения, то эндометрий частично разрушается из-за снижения уровня прогестерона. Начинается менструация.

Если яйцеклетка оплодотворяется, то она может прикрепиться к слизистой оболочке матки, готовой для имплантации. Трофобласт усиленно производит ХГЧ, и продукция прогестерона в желтом теле сохраняется. Через 40 недель беременности из-за повышения уровня окситоцина, выделяемого задней долей гипофиза, начинаются роды, сопровождающиеся схватками. Пролактин стимулирует лактогенез. Окситоцин стимулирует выделение молока.

## 22.5. Репродуктивные функции в жизненном цикле

### *Стадия инфантильности и половая зрелость*

Примордиальные фолликулы закладываются до рождения. У мальчиков дальнейшее созревание клеток-предшественников происходит при половом созревании. У девочек число примордиальных фолликулов постоянно снижается в детском возрасте из-за дегенерации.

**Фаза инфантильности.** К моменту рождения начинается примерно шестимесячная фаза инфантильности, во время которой гипоталамо-гипофизарно-гонадальная ось у обоих полов активна. Несмотря на значительный уровень гонадотропина, гонады не реагируют инициацией гаметогенеза и продукция половых стероидов также остается низкой.

**Препубертантная фаза.** Примерно через шесть месяцев генератор импульсов ГнРГ отключается и начинается препубертантная фаза, которая длится несколько лет. В то время как у мальчиков во время этой фазы наблюдаются лишь незначительные изменения семенников, происходит очень медленный рост и нет функционального созревания яичек, у девочек еще до наступления половой зрелости происходит рекрутизация примордиальных фолликулов в гормонально неактивные и быстро дегенерирующие первичные фолликулы. Поэтому число примордиальных фолликулов в детском возрасте постоянно снижается (**рис. 22.7**).

**Половая зрелость.** В ходе полового созревания у девочек происходит гормонально вызванная дифференцировка первичных фолликулов в гормонально активные вторичные и третичные фолликулы, что приводит к овуляции и образованию желтых тел. При этом устанавливается цикличная активность женских гонад. Вследствие зависимой от цикла регуляции половых стероидов формируются все вторичные половые признаки взрослой женщины. В отличие от девочек, у которых морфологические и функциональные аспекты яичников уже сформированы до вступления в половую зрелость, пубертатный период у мальчиков сначала сопровождается процессами роста и дифференцировки, длящимися несколько месяцев. Стимулированные ФСГ пролиферирующие клетки Сертоли вызывают рост семенных канальцев в длину и начало дифференцировки клеток-предшественников, что приводит к значительному увеличению размера яичек. Стимуляция клеток Лейдига вызывает выработку тестостерона, который индуцирует формирование всех вторичных половых признаков взрослого мужчины. К началу полового созревания активность гипоталамуса, гипофиза и гонад ограничена ночными часами, так что поначалу повышение концентрации половых стероидов происходит по ночам.

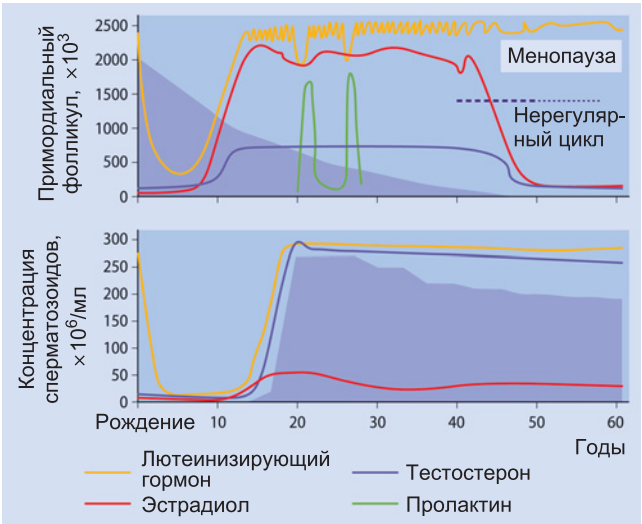



**Рис. 22.7. Гормональные изменения в жизненном цикле у женщин (*вверху*) и у мужчин (*внизу*)**

### *Активная фаза*

> **!** Активную фазу гонад у человека можно регулировать в небольшой степени посредством внешних влияний.

**Подверженность функции гонад внешним влияниям.** В отличие от многих животных у человека сезонность не играет большой роли в контроле репродуктивной функции. Однако на гипоталамическую активность влияет чрезмерная активность (например, у профессиональных спортсменов), недостаток и избыток веса, а также стрессовые факторы, так что в течение жизни могут иметь место периоды менее интенсивного или недостаточного созревания гамет.

**Цикл у женщины.** В то время как у здорового мужчины происходит постоянная выработка тестостерона и формирование сперматозоидов, цикличная функция размножения женщины из-за наступления беременности и лактации подчиняется дополнительным гормонозависимым механизмам регуляции.

### *Функции гонад в старости*

> **!** Для женщины преклимактерического возраста характерно повышение уровня ЛГ и ФСГ и снижение уровня половых стероидов. Яйцеклетки больше не созревают, менструация прекращается. У мужчины с возрастом не наблюдаются схожие с менопаузой резкие гормональные изменения.

**Климакс у женщины.** Климаксом называется время истощения овариального резерва (часто 45–50-й год жизни). Яйцеклетки больше не созревают, циклы являются ановуляторными. С потерей

функции яичников снижается уровень эстрогенов, уровень гонадотропинов постоянно повышается. Из-за недостатка эстрогенов могут проявляться такие недомогания, как приливы, нарушения сна и остеопороз.

**Старческий гипогонадизм.** У мужчин с возрастом тоже может снижаться концентрация тестостерона. Часто возникают усталость, чувство разбитости и потеря либидо. В этом случае говорят о старческом гипогонадизме.

### Коротко

**Репродуктивные функции в жизненном цикле**

Примордиальные фолликулы девочек закладываются еще до рождения, а в препубертатном возрасте происходит их рекрутизация в дегенерирующие первичные фолликулы.

Вступление в половую зрелость стимулируется гонадотропинами ЛГ и ФСГ. Они осуществляют активацию гонад вместе с созреванием яйцеклеток или сперматозоидов. Интенсивно образуются половые стероиды — эстроген и тестостерон, отвечающие за формирование и поддержание специфических для пола признаков.

У женщины на 45–55-м году жизни истощается овариальный резерв. Продукция эстрогена снижается; начинается менопауза. У мужчины сперматозоиды и тестостерон вырабатываются в течение всей жизни.

## Литература

Allolio B, Schulte HM (1996) Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore

Gassei K, Schlatt S (2006) Fertilitätskonservierende Maßnahmen bei Männern — Perspektiven neuer Techniken. Gynäkologische Endokrinologie 4: 215–222

Knobil E (1980) Neuroendocrine control oft he menstrual cycle. Recent Prog Horm Res 36: 53–88

Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg) (2009) klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag E (Hrsg) (2009) Andrologie, 3. Aufl. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer, Berlin Heidelberg New York

Schlatt S, Ehmcke J, Jahnukainen K (2009) Testicular stem cells for fertility preservation: Preclinical studies on male germ cell transplantation and testicular grafting. Pediatr Blood Can 53: 247–280

*Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программ Adobe Reader версии не ниже 11-й либо Adobe Digital Editions версии не ниже 4.5 для платформ Windows, Mac OS, Android и iOS; экран 10"*

*Учебное электронное издание*

**ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА**
**с основами патофизиологии**

В двух томах
Том 1

Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Гейдебрехт*
Художественный редактор *В. А. Прокудин*
Технический редактор *Т. Ю. Федорова*
Корректор *И. Н. Панкова*
Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано к использованию 11.11.20.
Формат 205×290 мм

Издательство «Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

Р. Ф. ШМИДТ, Ф. ЛАНГ, М. ХЕКМАНН

# ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

## с основами патофизиологии

Это фундаментальное руководство, знакомое не одному поколению читателей, написано целым рядом авторитетных ученых. Оно переиздавалось более 30 раз на немецком и английском языках.

В настоящем издании современные сведения по физиологии человека изложены в доступной форме с множеством понятных цветных иллюстраций. Базовая информация по предмету сопровождается описанием клинических случаев и патофизиологических процессов, лежащих в основе различных заболеваний человека.

На протяжении многих десятилетий данный учебник служит почетной цели – готовить студентов-медиков к их ответственной работе.

Для студентов биологических и медицинских специальностей, а также физиологов и врачей. Книга будет полезна также изучающим биофизику, биохимию, фармакологию и психологию.

На русском языке выходит в двух томах.

*Краткое содержание 1-го тома*

- Общая физиология клетки
- Интегративные функции нервной системы
- Физиология чувств
- Регуляция вегетативных функций